

## 難治性うつ病に対する新たな治療戦略の確立のための基盤研究

近藤 誠, 島田昌一

大阪大学大学院医学系研究科 神経細胞生物学講座

### 【研究の背景】

現在、うつ病治療には、SSRI(選択的セロトニン再取り込み阻害薬)が第一選択薬として用いられているが、寛解率は半数以下であり、SSRI 抵抗性の難治性うつ病に対する新たな治療薬の開発は、急務の課題である。近年我々は、運動による海馬神経新生の増加や抗うつ効果に、5HT3 受容体が必須であることを見出した<sup>1)</sup>。そこで、「5HT3 受容体を介する海馬神経新生・抗うつ効果」の機序の解明は、「運動による抗うつ効果」に基づく、うつ病の新たな治療戦略の確立に繋がり、難治性うつ病治療に役立つのではないかと着眼した。

### 【目 的】

「5HT3 受容体を介する海馬神経新生・抗うつ効果」の機序を解析した。

### 【方 法】

マウスを用いて、① 5HT3 受容体アゴニストがうつ行動に与える影響の薬理的解析(尾懸垂テスト)、② 5HT3 受容体アゴニストが海馬神経新生に与える影響の形態学的解析(BrdU 標識法)、③ 海馬における 5HT3 受容体発現細胞の形態学的解析(*in situ* hybridization 法、免疫組織学法)、④ 5HT3 受容体アゴニストが海馬の細胞外液中 IGF1 濃度に与える影響の解析(*in vivo* マイクロダイアリス法)、⑤ 5HT3 受容体アゴニストによる海馬の IGF1 分泌と神経新生との関連の形態学的解析を行った。

### 【結 果】

① 5HT3 受容体アゴニスト(SR57227A)を野生型マウス(WT)に投与すると、抗うつ効果を得た。SSRI に属する Fluoxetine (Flx)は、WT において濃度依存的に抗うつ効果を示すが、5HT3 受容体欠損マウス(KO)においても、同様に抗うつ効果を得た。WT に Flx と SR57227A を併用投与すると、Flx 単独で得られる最大効果を上回る抗うつ効果を得た。以上より、5HT3 受容体は Flx による抗うつ効果に関与しないこと、5HT3 受容体アゴニストは Flx と異なる機序で抗うつ効果を起こすことが示唆された。

② 抗うつ効果の発現には、海馬神経新生が重要であるという報告がある。そこで、SR57227A が海馬神経新生に与える影響を検討し、Flx の効果と比較検討した。WT では、3 日間の SR57227A 投与により神経新生が増加した。一方、Flx の場合、3 週間の慢性投与で神経新生が増加した。Flx は、KO においても同様に神経新生を増やした。WT に Flx と SR57227A を併用投与すると、Flx 単独投与と比べて、より多くの神経新生が見られた。以上より、5HT3 受容体は Flx による海馬神経新生増加に関与しないこと、5HT3 受容体アゴニストは Flx と異なる機序で海馬神経新生増加を起こすことが示唆された。

③ 5HT3 受容体-GFPトランスジェニックマウスの脳の解析により、5HT3 受容体は、海馬歯状回の顆粒細胞下帯に多く発現しており、さらに 5HT3 受容体と IGF1 は同一神経細胞に発現していることを明らかにした。

④ WT に SR57227A を投与すると、海馬の細胞外液中 IGF1 濃度が増加したが、血清 IGF1 濃度は変化しなかった。一方、Flx を投与しても、海馬の細胞外液中 IGF1 濃度に変化はなかった。従って、5HT3 受容体アゴニストは、海馬の IGF1 分泌を促進することが示唆された。

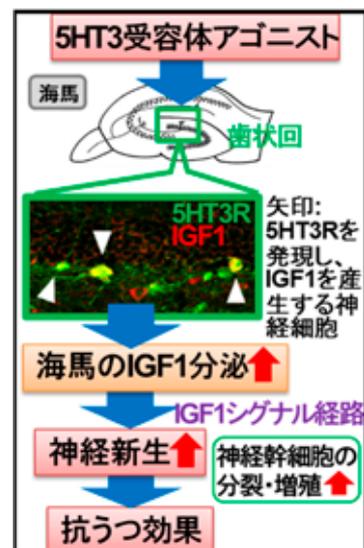
⑤ WT に SR57227A を投与すると、海馬神経新生が増加するが、この増加は、IGF1 受容体アンタゴニスト(AG1024)の海馬内投与により阻害された。従って、5HT3 受容体アゴニストによる海馬神経新生の増加は、海馬で分泌された IGF1 を介するシグナル経路によって起こることが示唆された。

### 【考 察】

我々は、これまでの研究により、運動による抗うつ効果に 5HT3 受容体が必須であることを明らかにした<sup>1)</sup>。そして、本研究により、5HT3 受容体アゴニストを投与すると、海馬において IGF1 分泌が促進され、IGF1 シグナル経路を介して海馬神経新生が増え、抗うつ効果が得られることを見出した(図)。さらに、この機序は既存の抗うつ薬 SSRI の作用機序と異なる、うつ病の新たな治療メカニズムであることが示唆された<sup>2, 3)</sup>。

### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究成果は、運動による抗うつ効果の機序に基づいた、5HT3 受容体を標的とするうつ病の新たな治療薬の開発に繋がると考えられ、将来、SSRI 抵抗性難治性うつ病の治療への貢献が期待できる。



### 【参考・引用文献】

- 1) [Kondo M\\*](#), Nakamura Y, Ishida Y, Shimada S. *Molecular Psychiatry*, 20: 1428–1437, 2015.
- 2) [Kondo M\\*](#), Koyama Y, Nakamura Y, Shimada S. *Molecular Psychiatry*, in press, 2017. (doi: 10.1038/mp.2017.87).
- 3) Koyama Y, [Kondo M\\*](#), Shimada S. *Scientific Reports*, 7: 42884, 2017.

\*Corresponding author