

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

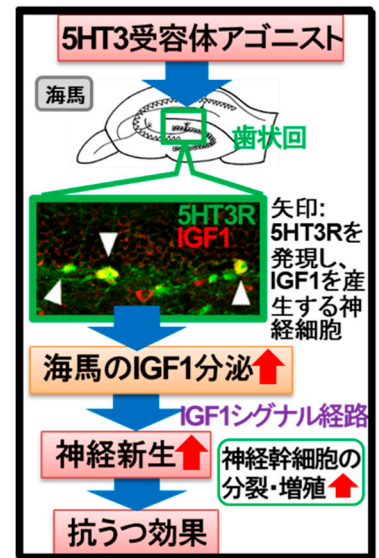
近藤 誠, 島田昌一

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】

WHO の報告によれば、うつ病患者は世界で推計 3 億人を超過しており、我々にとって大変身近な精神疾患である。現在、うつ病治療には選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (Selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI) を主とする抗うつ薬が用いられているが、寛解率は半数以下であり、既存の抗うつ薬に抵抗性を示す難治性うつ病患者が多く存在しており、大きな問題となっている。したがって、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。

「運動」には抗うつ効果がある。近年我々は、運動がもたらす抗うつ効果の機序についてマウスを用いて検討し、運動により海馬で遊離が増加するセロトニンが、セロトニン 3 型 (5-hydroxytryptamine type 3: 5HT3) 受容体を介して海馬神経新生を増やし、抗うつ効果をもたらすことを見出した¹⁾。さらに、詳細な解析によって、海馬の 5HT3 受容体発現細胞は、神経栄養因子 IGF1 (Insulin-like growth factor 1) を産生しており、アゴニストで 5HT3 受容体を刺激すると、海馬において IGF1 の分泌が促進され、IGF1 シグナル経路を介して海馬神経新生が増加し、既存の抗うつ薬 SSRI と異なる機序で抗うつ効果が得られることを明らかにした (図)。これらの結果から、5HT3 受容体を介する抗うつメカニズムは、既存薬 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^{2,3)}。



(図) 5HT3 受容体アゴニストを投与すると、海馬の IGF1 分泌が促進されて神経新生が増え、既存薬 SSRI と異なる機序で抗うつ効果が得られる。

【目 的】

本研究では、うつ病モデル動物における 5HT3 受容体アゴニストの効果を検討するため、うつ病モデルマウスを作製し、5HT3 受容体アゴニストの抗うつ効果や海馬神経新生促進作用について解析した。

【方 法】

野生型マウスに Lipopolysaccharide (LPS) を投与し、うつ病モデルマウスを作製した。うつ病モデルマウスについては、うつ行動、自発活動量および海馬神経新生を解析し、うつ病モデルの評価を行った。次に、LPS 誘発うつ病モデルマウスに対して 5HT3 受容体アゴニスト (SR57227A) を投与し、うつ行動および海馬神経新生に与える影響を検討した。うつ行動の解析では、うつ行動テスト (尾懸垂テスト) により評価した。また、海馬神経新生の解析では、BrdU 標識を行った後、海馬歯状回における BrdU 陽性細胞および BrdU/DCX 陽性細胞の数を形態学的に検討した。

【結 果】

野生型マウスに Lipopolysaccharide (LPS) を投与すると、海馬歯状回における BrdU 陽性細胞および BrdU/DCX 陽性細胞の数が減少し、海馬神経新生は低下した。また、うつ行動テストでは無動時間が増加し、うつ状態を示したが、自発活動量に差は見られなかった。次に、LPS 誘発うつ病モデルマウスに、5HT3 受容体アゴニスト (SR57227A) を投与すると、海馬歯状回の BrdU 陽性細胞および BrdU/DCX 陽性細胞の数は有意に増え、海馬神経新生は増加した。さらに、うつ行動テストにおいては、SR57227A の投与によって無動時間が減少し、うつ病モデルマウスのうつ状態が改善した。一方、うつ病モデルマウスに、SR57227A を投与する前に 5HT3 受容体アンタゴニスト (Ondansetron) を投与すると、SR57227A による海馬神経新生の増加やうつ状態の改善は見られなかった。

以上の結果より、LPS 誘発うつ病モデルマウスに 5HT3 受容体アゴニストを投与すると、海馬神経新生は増加し、うつ状態は改善することが明らかとなった。

【考 察】

うつ病モデルマウスにおいて、5HT3 受容体アゴニストは、海馬神経新生促進作用を示し、抗うつ効果をもたらすことが明らかとなった。本研究では、LPS 投与によるうつ病モデルマウスを用いたが、今後は、拘束ストレスや社会敗北ストレスによるうつ病モデルマウスや、SSRI 抵抗性うつ病モデルマウスなど、その他のうつ病モデルにおいても 5HT3 受容体アゴニストが同様に抗うつ効果をもたらすのか検討したい。

また、うつ病では視床下部・下垂体・副腎皮質系 (Hypothalamic-pituitary-adrenal axis: HPA 系) の機能障害が高率に存在し、病態や治療機序への関与が報告されている。したがって、5HT3 受容体アゴニストが HPA 系に与える効果や影響についても、うつ病モデルマウスを用いて検討していきたい。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

5HT3 受容体アゴニストが、うつ病モデル動物の海馬神経新生を増やし、うつ状態を改善することが示された点は重要である。5HT3 受容体を介する抗うつメカニズムは、既存の抗うつ薬 SSRI の作用機序と異なることから、今後、5HT3 受容体をターゲットとする新たなうつ病治療薬の開発に繋がる可能性が期待できる。既存の抗うつ薬抵抗性のうつ病患者をはじめ、多くのうつ病患者の治療への貢献を目指したい。

【参考・引用文献】

- (1) Kondo M*, Nakamura Y, Ishida Y, Shimada S. The 5-HT3 receptor is essential for exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects. *Molecular Psychiatry*, 20: 1428–1437, 2015.
- (2) Koyama Y, Kondo M*, Shimada S. Building a 5-HT3A receptor expression map in the mouse brain. *Scientific Reports*, 7: 42884, 2017.
- (3) Kondo M*, Koyama Y, Nakamura Y, Shimada S. A novel 5HT3 receptor-IGF1 mechanism distinct from SSRI-induced antidepressant effects. *Molecular Psychiatry*, 23: 833–842, 2018.

*Corresponding author