

セロトニン 5-HT_{2A} 受容体を介した抗うつ作用に関わる神経回路と抗うつ分子の探索

衣斐大祐

名城大学薬学部 薬品作用学研究室

【研究の背景】

うつ病患者の約 30%が、難治性うつ病である (Al-Harbi et al., 2012)。最近、幻覚薬のシロシビンなどセロトニン 5-HT_{2A} 受容体 (5-HT_{2A}) 刺激薬が難治性うつ病に対し、治療効果を示すことが報告され (Carhart-Harris et al., 2016)、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration, FDA) はシロシビンがうつ病治療のブレイクスルーになり得ると発表した (Nutt et al., 2020)。しかし、5-HT_{2A} 刺激薬による抗うつ作用に関わるメカニズムは明らかとされていない。

【目 的】

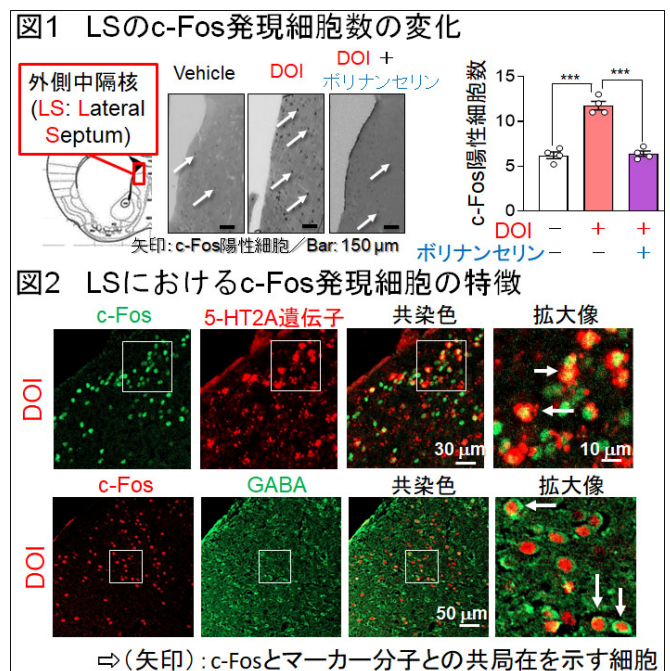
本研究では 5-HT_{2A} の刺激に起因する抗うつ作用に関する分子神経基盤を解明し、うつ病治療の新たな治療標的としての 5-HT_{2A} の有用性を明らかにすることを目的とする。

【方 法】

5-HT_{2A} の選択的刺激薬としては、シロシン (シロシビンの活性代謝物) および DOI を、5-HT_{2A} の選択的拮抗薬としては、ポリナンセリンを、それぞれ用いた。マウスのうつ様行動を調べるために強制水泳試験 (Forced-Swim Test, FST) とショ糖水嗜好性試験を、不安様行動を調べるために新奇環境下摂食抑制試験を、それぞれ行った。活性化脳領域を調べるために、神経活性の指標である c-Fos タンパクの染色を各脳領域において行った。さらに 5-HT_{2A} 遺伝子 (*Htr2a*) の発現を調べるために *In Situ* Hybridization 法を行った。また、*Htr2a* のノックダウン (KD) には *Htr2a*-shRNA を搭載したアデノ随伴ウイルス (Adeno-Associated Virus, AAV) をマウス脳内に微量投与した。

【結 果】

マウスにシロシンまたは DOI を腹腔内投与し、その 24 時間後に FST を行ったところ、うつ様行動の指標である無動時間が短縮した。さらに、抗うつ様作用に関連する脳領域を c-Fos 染色により調べたところ、5-HT_{2A} 刺激薬投与は、外側中隔核 (Lateral Septum, LS) の c-Fos 陽性細胞数を有意に増加させた (図 1)。このような 5-HT_{2A} 刺激薬の作用は、ポリナンセリン前処置により抑制された (図 1)。また *In Situ* Hybridization 法の解析より、5-HT_{2A} 刺激薬により増加する LS の c-Fos 陽性細胞は *Htr2a* 陽性 GABA 作動性神経であることが分かった (図 2)。そこで LS の *Htr2a* を KD したところ、DOI による FST での無動時間の短縮は認められなかった。



うつ病患者では視床下部—下垂体—副腎軸 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis) の異常によって、血中の糖質コルチコイド濃度が高い状態で維持されることが分かっている (Nandam et al., 2020)。マウスに糖質コルチコイドのコルチコステロン (corticosterone, CORT) を慢性的に投与するとうつ様行動を示すため、うつ病モデルとして世界中で汎用されている (Moda-Sava et al., 2019)。我々の研究においても、CORT を 14 日間投与したマウスがうつ様・不安様行動および LS における c-Fos 陽性細胞数の低下を示すことが分かった。そこで CORT 投与マウスに DOI を単回投与したところ、うつ様・不安様行動の改善が認められ、さらに LS において低下していた c-Fos 陽性細胞数が、コントロールレベルにまで改善した。

【考 察】

本結果から 5-HT_{2A} 刺激薬は、LS の GABA 作動性神経上の 5-HT_{2A} を刺激することで抗うつ作用を発揮すると考えられる。今後は、LS の 5-HT_{2A} 陽性 GABA 神経に関わる神経回路を明らかにし、さらにその神経回路と抗うつ行動との関係を明らかにする。加えて、LS における抗うつ作用に関わる分子を同定し、5-HT_{2A} 刺激に起因する抗うつ作用に関わる分子・神経基盤を解明したい。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

うつ病の罹患率は約 10% であり、その中の約 30% が治療抵抗性うつ病とされている (Al-Harbi., 2012)。最近では NMDA 受容体拮抗薬のケタミンが治療抵抗性うつ病に治療効果を示し、海外でもその臨床使用が認められつつあるが、ケタミンは依存性や精神異常を示すため、その使用が制限されている (Berman et al., 2000)。2019 年に米国 FDA は、5-HT_{2A} 刺激薬のシロシビンがうつ病治療のブレイクスルーになり得ると報告しており (Nutt et al., 2020)、世界中で多くの研究者が 5-HT_{2A} 刺激薬の有用性について調査を進めている。本研究によって、LS における 5-HT_{2A} 陽性 GABA 作動性神経がうつ病の新たな治療標的となることが示唆された。さらにシロシビンや LSD などの 5-HT_{2A} 刺激薬は、うつ病のみならず、薬物依存症や不安障害にも有用であることが報告されている (Kyzar et al., 2017)。本研究結果を踏まえると、LS における 5-HT_{2A} 陽性 GABA 作動性神経を選択的に活性化することが出来れば、うつ病をはじめとした様々な精神疾患に対する新たな治療法開発に貢献できるかもしれない。

【参考・引用文献】

- Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Preference Adherence* (2012) 6:369-388.
- Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* (2000) 47:351-354.
- Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CM, Erritzoe D, Kaelen M, Bloomfield M, Rickard JA, Forbes B, Feilding A, Taylor D, Pilling S, Curran VH, Nutt DJ. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry* (2016) 7:619-627.
- Kyzar EJ, Nichols CD, Gainetdinov RR, Nichols DE, Kalueff AV. Psychedelic drugs in biomedicine. *Trends Pharmacol Sci* (2017) 11:992-1005.
- Moda-Sava RN, Murdock MH, Parekh PK, Fetcho RN, Huang BS, Huynh TN, Witztum J, Shaver DC, Rosenthal DL, Alway EJ, Lopez K, Meng Y, Nellissen L, Grosenick L, Milner TA, Deisseroth K, Bitto H, Kasai H, Liston C. Sustained rescue of prefrontal circuit dysfunction by antidepressant-induced spine formation. *Science* (2019) 364:8078.
- Nandam LS, Brazel M, Zhou M, Jhaveri DJ. Cortisol and major depressive disorder—Translating findings from humans to animal models and back. *Front Psychiatry* (2020) 22.
- Nutt D, Erritzoe D, Carhart-Harris R. Psychedelic psychiatry's brave new world. *Cell* (2020) 181:24-28.