

新たな治療メカニズムに基づいたうつ病治療薬の開発

大阪大学大学院医学系研究科 神経細胞生物学講座

近藤 誠

1.緒言

WHOの報告によれば、うつ病患者は世界で推計3億人を超えており、うつ病は我々にとって大変身近な精神疾患の1つである。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。近年われわれは、運動がもたらす抗うつ効果のメカニズム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 : 5-HT3) 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。さらに、詳細な解析によって、海馬の5-HT3受容体発現細胞は、神経栄養因子のIGF1 (Insulin-like growth factor 1) を産生しており、アゴニストで5-HT3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と異なるメカニズムで抗うつ効果が得られることを明らかにした。これらの結果から、5-HT3受容体を介する抗うつメカニズムは、既存薬SSRIの作用メカニズムと異なる、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。

本研究では、うつ病モデル動物における5-HT3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、5-HT3受容体アゴニストの抗うつ効果や海馬神経新生の促進作用について解析を行った。

2.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誘発によるうつ病モデルマウスに対して5-HT3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、

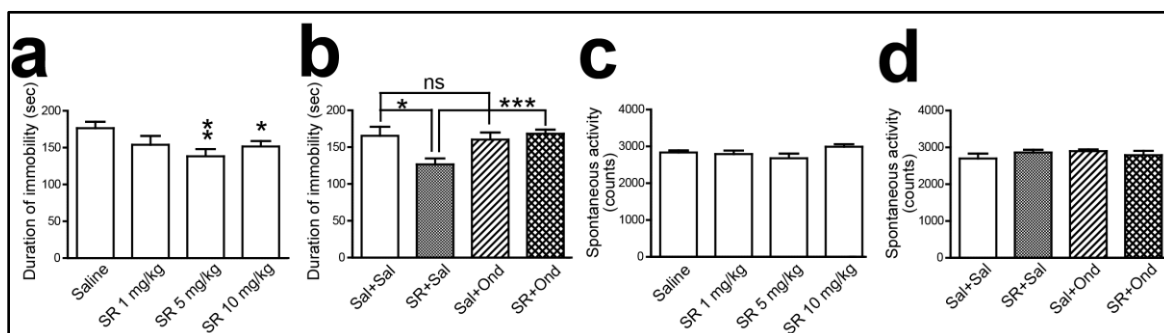
BrdU 標識法を用いて、海馬歯状回における BrdU 陽性細胞および BrdU /DCX 陽性細胞の数を組織形態学的に検討した。

3.結果

1. LPS によるうつ病モデルマウスを用いた 5-HT₃ 受容体アゴニストの抗うつ効果の検討

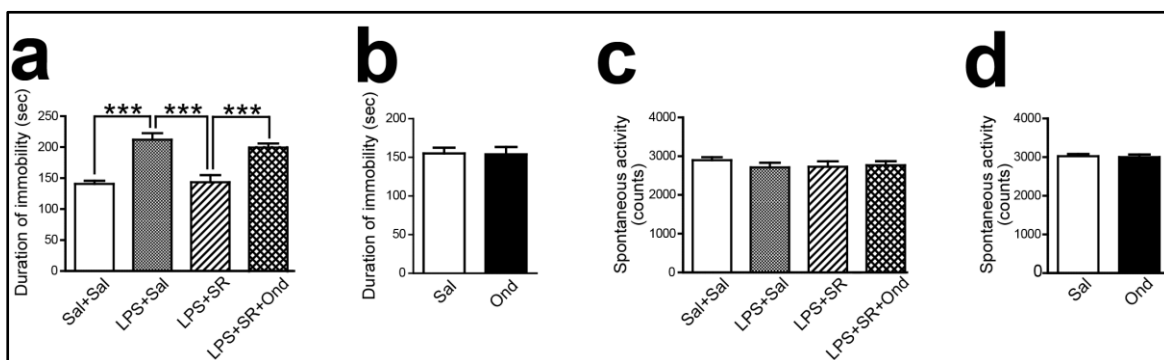
マウスに LPS を投与すると、全身性の炎症状態が引き起こされ、海馬の神経新生は減少し、マウスはうつ状態を示すことが知られている。そこで、LPS により炎症性のうつ病モデルを作製し、5-HT₃ 受容体アゴニストがうつ行動に与える影響について解析した。

まず、野生型マウスに 5-HT₃ 受容体アゴニスト (SR57227A) を投与すると、尾懸垂テストにおいて、無動時間の減少が見られ、抗うつ効果が見られることを確認した (図 1a)。SR57227A による抗うつ効果は、5-HT₃ 受容体アンタゴニスト (Ondansetron) の投与により阻害された (図 1b)。また、これらのマウスでは、自発活動量に有意な差は見られなかった (図 1c, d)。



次に、LPS を投与した野生型マウスでは、尾懸垂テストにおいて無動時間が増加し、うつ状態にあることが確認できた (図 2a)。一方、SR57227A を投与すると、LPS による無動時間の増加は見られなくなり、うつ状態の改善が認められた (図 2a)。また、うつ状態の改善効果は、Ondansetron の投与により阻害された (図 2a)。Ondansetron 単独の投与では、無動時間に影響は与えなかった (図 2b)。また、これらのマウスでは、自発活動量に有意な差は見られなかった (図 2c, d)。

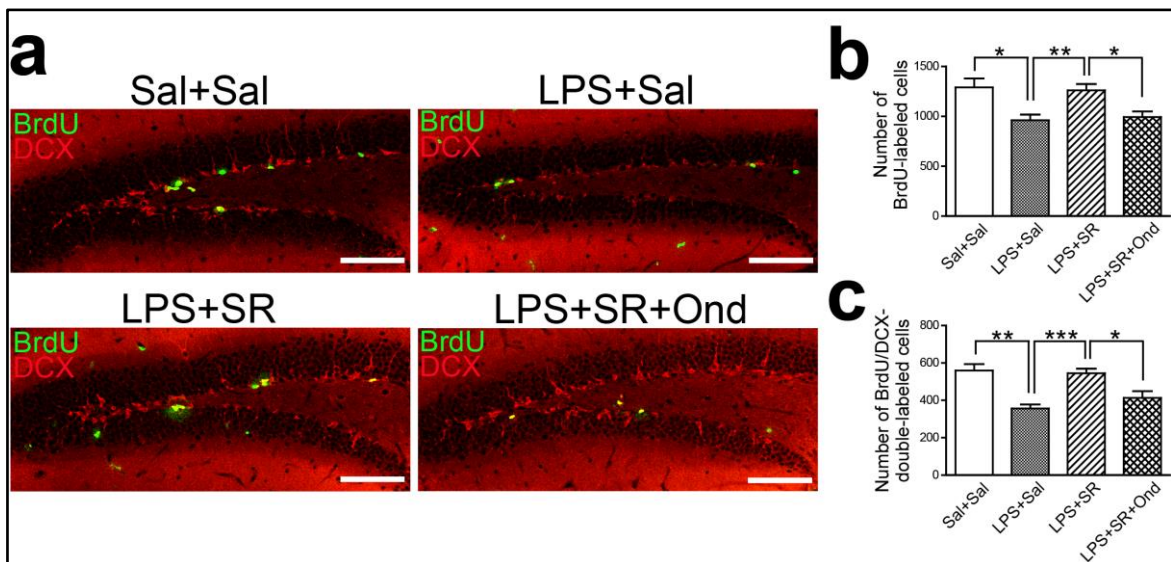
以上の結果から、5-HT₃ 受容体アゴニストは、LPS によるうつ病モデルマウスのうつ状態を改善することが明らかとなった。



2. LPS によるうつ病モデルマウスを用いた 5-HT₃ 受容体アゴニストの海馬神経新生に与える影響の解析

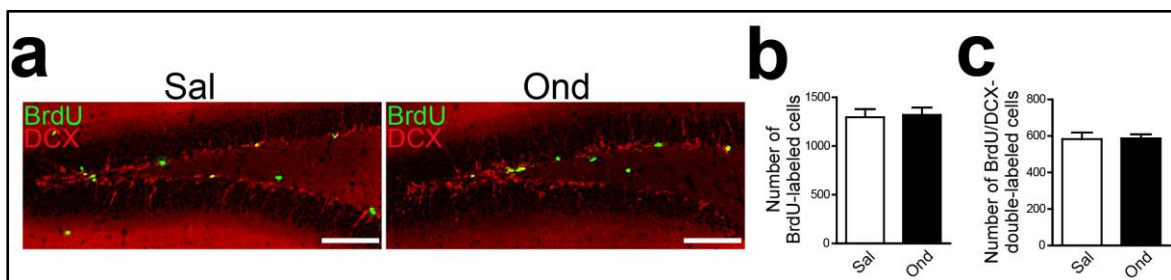
うつ病モデルマウスでは、海馬の神経新生が減少しており、抗うつ薬投与によって海馬神経新生が増加することが報告されている。さらに、抗うつ効果の発現には、海馬神経新生が重要であると考えられている。そこで次に、LPS によるうつ病モデルマウスを用いて、5-HT₃ 受容体アゴニストが海馬神経新生に与える影響について、BrdU 標識法を用いて組織形態学的に解析した。

野生型マウスに LPS を投与すると、海馬歯状回における分裂細胞 (BrdU 陽性細胞) や神経前駆細胞 (BrdU/DCX 陽性細胞) の数が減少し、海馬神経新生は低下した (図 3a~c)。一方、LPS によるうつ病モデルマウスに、SR57227A を投与すると、海馬歯状回の BrdU 陽性細胞や BrdU/DCX 陽性細胞の数は有意に増加し、海馬神経新生が促進され、LPS による海馬神経新生の減少は見られなくなった (図 3b, c)。また、SR57227A による海馬神経新生の促進効果は、Ondansetron の投与により阻害された (図 3b, c)。



Ondansetron 単独の投与では、海馬歯状回における BrdU 陽性細胞や BrdU/DCX 陽性細胞の数に影響は見られなかった (図 4a~c)。

以上の結果から、5-HT₃ 受容体アゴニストは、LPS によるうつ病モデルマウスの海馬神経新生を促進することが明らかとなった。



4.考察

うつ病モデルマウスにおいて、5-HT₃ 受容体アゴニストは、海馬神経新生の促進作用を示し、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、他のうつ病モデルにおける 5-HT₃ 受容体アゴニストの効果について検討したい。

5-HT₃ 受容体を介する抗うつメカニズムは、既存の抗うつ薬 SSRI の作用メカニズムと異なることから、今後、5-HT₃ 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。

5.結語

うつ病モデルマウスを用いた行動解析および海馬神経新生の組織学的解析により、5-HT₃ 受容体アゴニストの有効性が明らかとなった。5-HT₃ 受容体に着目した、新たな治療メカニズムに基づくうつ病治療薬の開発への展開が期待される。

6.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. *Mol Psychiatry*. 2015; 20, 1428–1437.
- 2) Kondo M. Molecular mechanisms of experience-dependent structural and functional plasticity in the brain. *Anat Sci Int*. 2017; 92, 1–17.
- 3) Koyama Y, Kondo M, Shimada S. Building a 5-HT_{3A} receptor expression map in the mouse brain. *Sci Rep*. 2017; 7, 42884.
- 4) Kondo M, Koyama Y, Nakamura Y, Shimada S. A novel 5HT₃ receptor-IGF1 mechanism distinct from SSRI-induced antidepressant effects. *Mol Psychiatry*. 2018; 23, 833–842.