

運動による抗うつ効果の分子機序に着眼した うつ病の新規治療薬開発

所属：大阪大学 大学院医学系研究科 神経細胞生物学講座

助成対象者：近藤 誠

共同研究者：島田 昌一

概要

うつ病は我々にとって身近な疾患である。しかし、現在、既存の抗うつ薬が効かない難治性うつ病の患者は大変多く、うつ病に対する新たな治療薬の開発が望まれている。近年我々は、マウスを用いた検討によって、運動による海馬の神経新生増加効果や抗うつ効果に、セロトニン3型受容体が必須の働きをしていることを明らかにした。本研究では、運動による抗うつ効果に着目し、セロトニン3型受容体を介する海馬の神経新生および抗うつ効果の分子メカニズムの解析と、うつ病モデルマウスを用いた解析により、うつ病の新たな治療薬開発につなげるための基礎研究を行った。

abstract

Major depression is a highly prevalent mental disorder. However, a significant proportion of depressed patients do not achieve remission with antidepressants. It has been known that physical exercise provides neurogenic and antidepressant effects, and we recently demonstrated that the serotonin type 3 receptor is essential for exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects. In this study, we investigated the serotonin type 3 receptor-mediated mechanism underlying hippocampal neurogenesis and antidepressant effects, and tried to

establish novel prevention and treatment for depression, which is based on mechanisms of exercise-induced beneficial effects.

研究内容

1. 背景

WHO の報告によれば、うつ病患者は世界で推計 3 億人を超えており、うつ病は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、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。

2. 目的

「運動」には抗うつ効果がある。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、セロトニン 3 型受容体 (5-hydroxytryptamine type 3 receptor: 5HT3 受容体) が必須の役割をしていることを見出した。そこで我々は、5HT3 受容体を介する海馬神経新生や抗うつ効果の機序の解明は、運動の抗うつ効果に基づくうつ病の新たな治療薬の開発に繋がり、難治性うつ病治療に役立つのではないかと考えた。本研究では、運動による抗うつ効果に着目し、5HT3 受容体を介する海馬神経新生および抗うつ効果の分子メカニズムの解析により、うつ病の新規治療薬開発を目指す。

3. 結果

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

5HT3 受容体アゴニスト (SR57227A) を野生型マウスに投与すると、尾懸垂テストにおいて無動時間の減少が見られ、抗うつ効果を認めたが、5HT3 受容体欠損マウスでは無動時間の減少は見られなかった。

SSRI は最も用いられている抗うつ薬であり、Fluoxetine は SSRI に属する代表的な抗うつ薬である。野生型マウスに Fluoxetine を投与すると、濃度依存的に無動時間の減少を示し、抗うつ効果が見られ、20mg/kg で最大の抗うつ効果が得られた。一方、5HT3 受容体欠損マウスにおいても、Fluoxetine により同程度の抗うつ効果が得られた。野生型マウスに

Fluoxetine と SR57227A を併用投与すると、Fluoxetine を単独で投与した場合に得られる効果を上回る抗うつ効果が得られた。以上の結果から、5HT3 受容体は Fluoxetine による抗うつ効果に関与していないこと、5HT3 受容体アゴニストは Fluoxetine と異なるメカニズムで抗うつ効果をもたらすことが示唆された。

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

抗うつ効果の発現には、海馬神経新生が重要と考えられている。そこで、5HT3 受容体アゴニストが海馬神経新生に与える影響を、Fluoxetine と比較して検討した。野生型マウスでは、3 日間の SR57227A 投与により、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) の増加が見られたが、5HT3 受容体欠損マウスでは増加は見られなかった。一方、Fluoxetine では、野生型マウスにおいて 3 週間の慢性投与により分裂細胞や神経前駆細胞の増加が見られた。これは、SSRI による海馬神経新生の増加には、数週間の慢性投与を要するという報告と一致する。また、5HT3 受容体欠損マウスにおいても、3 週間の Fluoxetine 投与により同程度の増加が見られた。野生型マウスに Fluoxetine と SR57227A を併用投与すると、Fluoxetine 単独投与と比べ、より多くの分裂細胞や神経前駆細胞の増加が見られた。以上の結果から、5HT3 受容体は Fluoxetine による海馬神経新生の増加に関与していないこと、5HT3 受容体アゴニストは Fluoxetine と異なるメカニズムで海馬神経新生の増加をもたらすことが示唆された。

3) 海馬における 5HT3 受容体発現細胞の形態学的解析

5HT3 受容体-GFP トランスジェニックマウスの海馬の形態学的解析により、5HT3 受容体は海馬歯状回の顆粒細胞下帯 (subgranular zone) に多く発現しており、神経細胞特異的であることを見出した。

IGF1 (insulin-like growth factor 1) は、神経栄養因子の 1 つで、海馬神経新生の促進作用や、抗うつ作用があることが知られている。そこで、海馬歯状回における 5HT3 受容体と IGF1 の関連について形態学的に検討した。 *In situ* hybridization 法により、海馬歯状回では、ほとんどの IGF1 産生細胞が 5HT3 受容体を発現していることが明らかとなった。さらに、5HT3 受容体-GFP トランスジェニックマウスの海馬の免疫組織学的解析により、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) 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

海馬歯状回における 5HT3 受容体と IGF1 の関連をさらに詳しく調べるために、*in vivo* マイクロダイアリシス法を用いて、海馬における IGF1 放出を解析した。野生型マウスに 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。また、5HT3 受容体欠損マウスでは、SR57227A を投与しても海馬 IGF1 濃度に変化はなかった。一方、野生型マウスに Fluoxetine 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。以上の結果から、5HT3 受容体アゴニストは、海馬の IGF1 放出を促進することが示唆された。

5) 5HT3 受容体アゴニストによる海馬の IGF1 放出と神経新生との関連の形態学的解析

次に、5HT3 受容体を介する海馬の IGF1 放出と海馬神経新生の関連について形態学的に検討を行った。野生型マウスに SR57227A 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)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。以上の結果から、5HT3 受容体アゴニストによる海馬神経新生の増加は、海馬で放出された 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。

6) うつ病モデルマウスを用いた 5HT3 受容体アゴニスト効果の検討

野生型マウスに Lipopolysaccharide 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。また、尾懸垂テストでは無動時間が増加し、うつ状態を示した。

次に、Lipopolysaccharide 誘発うつ病モデルマウスに SR57227A 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)の数は有意に増え、海馬神経新生は増加した。さらに、尾懸垂テストでは、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 を投与する直前に、5HT3 受容体アンタゴニストを投与すると、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。以上の結果から、Lipopolysaccharide 誘発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の促進効果やうつ改善効果をもたらすことが明らかとなった。

4. 今後

近年我々は、マウスを用いた検討により、運動による抗うつ効果に 5HT3 受容体が必須の働きをしていることを明らかにした。そして本研究により、5HT3 受容体アゴニストを投与すると、海馬の IGF1 放出が促進され、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、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を明らかにした。さらに我々は、5HT3 受容体アゴニストがうつ病モデルマウスの海馬神経新生を促進し、うつ状態を改善することを示したが、今後さらに、SSRI 抵抗性モデルマウスなどを用いたより詳しい検討が必要と考えられる。

今後は、本研究成果を重要な基盤とし、5HT3 受容体を介するメカニズムのさらなる解明を進め、運動の抗うつメカニズムに基づいたうつ病治療薬開発を目指したいと考えている。

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. Kondo M*, Shimada S. Exercise-induced neuronal effects and the 5-HT3 receptor. *Neurotransmitter*, 2: e764, 2015.
3. Kondo M*, Shimada S. Serotonin and exercise-induced brain plasticity. *Neurotransmitter*, 2: e793, 2015.
4. Kondo M*. Molecular mechanisms of experience-dependent structural and functional plasticity in the brain. *Anatomical Science International*, 92: 1-17, 2017.
5. Koyama Y, Kondo M*, Shimada S. Building a 5-HT3A receptor expression map in the mouse brain. *Scientific Reports*, 7: 42884, 2017.
6. 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.

本助成に関わる成果物

[口頭発表]

1. 近藤 誠. 「運動による抗うつ効果に基づく新たなうつ病治療メカニズムの解明」、第 1

回日本医学会連合 Rising Star リトリート（千葉県木更津市、2019 年 3 月 5 日）

2. 近藤誠．「運動による抗うつ効果の機序解明とうつ病治療薬開発への応用」、第 30 回日本医学会総会 2019 中部（愛知県名古屋市、2019 年 4 月 28 日）

[ポスター発表]

1. 近藤誠、小山佳久、中村雪子、臼井紀好、島田昌一．「5-HT3 受容体を介する新たな抗うつメカニズム」、第 124 回日本解剖学会総会・全国学術集会（新潟県新潟市、2019 年 3 月 27 日）

2. 近藤誠、小山佳久、中村雪子、臼井紀好、島田昌一．「運動効果に基づく新たなうつ病治療メカニズムの解明」、Neuro2019（第 42 回日本神経科学大会・第 62 回日本神経化学会大会）（新潟県新潟市、2019 年 7 月 27 日）