

【目的】現在、うつ病治療には、SSRI 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、既存の抗うつ薬抵抗性の難治性うつ病に対する新たな治療薬開発が望まれている。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 受容体が必須の働きをしていることを見出した。本研究では、運動の抗うつ効果に着目してうつ病治療効果の分子機序を解明し、難治性うつ病の治療薬開発を目指す。

【方法】マウスを用いて、5HT₃ 受容体とうつ行動および海馬神経新生との関連について以下の検討を行った。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、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、3. 海馬における 5HT₃ 受容体発現細胞の形態学的解析、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、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。

【結果】海馬の 5HT₃ 受容体発現細胞は IGF1 を産生しており、5HT₃ 受容体アゴニストをマウスに投与すると、海馬の IGF1 分泌が促進され、IGF1 シグナル経路を介して神経新生が増え、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見出した。既存薬と作用機序が異なる、うつ病の新たな治療メカニズムを明らかにした。

うつ病の新たな治療メカニズム

