

【目的】 うつ病患者の 20~30%は治療抵抗性（難治性）とされている。解離性麻酔薬ケタミンが難治性うつ病に対して即効性と持続性を兼ね備えた抗うつ作用を示すことが報告され、米国では既に臨床で使われ始めている。しかし、ケタミンには精神病様症状を引き起こすなどの副作用が問題視されており、ケタミンの使用は制限されている。最近、幻覚薬として古くから用いられているセロトニン 5-HT_{2A}受容体刺激薬の psilocybin にも難治性うつ病に対して即効性と持続性を兼ね備えた抗うつ作用を示すことが報告された。しかし、セロトニン 5-HT_{2A}受容体刺激による抗うつ作用発現の分子機構は分かっていない。そこで、本研究ではセロトニン 5-HT_{2A}刺激による抗うつ作用発現のメカニズムを解明することを目的とした。

【方法】 6~8 週齢の雄性 C57BL/6 マウスを用いて、うつ様・不安様行動を調べるために行動薬理的解析を行った。うつ病モデルマウス作製のためにコルチコステロン長期曝露を行った。神経活性マーカー c-Fos 発現を調べるために、免疫組織化学染色を行った。セロトニン 5-HT_{2A}受容体刺激薬として DOI を、セロトニン 5-HT_{2A}受容体遮断薬として volinanserin を用いた。

【結果】 マウスに DOI を腹腔内投与し、24 時間後にうつ様行動を調べるために強制水泳試験を行ったところ無動時間の短縮が認められた。その作用は volinanserin の前処置により抑制された。次にセロトニン 5-HT_{2A}受容体刺激を介する抗うつ作用に関わる脳部位を明らかにするために、神経活性のマーカーである c-Fos タンパクの発現を観察したところ、ストレス感受性などに関わる外側中隔核の c-Fos 発現増加が認められたが、その変化は volinanserin の前処置により消失した。さらにコルチコステロン慢性曝露によるうつ病モデルマウスで認められる強制水泳試験における無動時間の延長は、DOI の急性処置によりコントロールレベルにまで短縮した。以上から、セロトニン 5-HT_{2A}受容体刺激による抗うつ作用は、外側中隔核の神経活性化を介して発現している可能性がある。

DOI 処置後、強制水泳ストレスによる外側中隔核の c-Fos 発現

