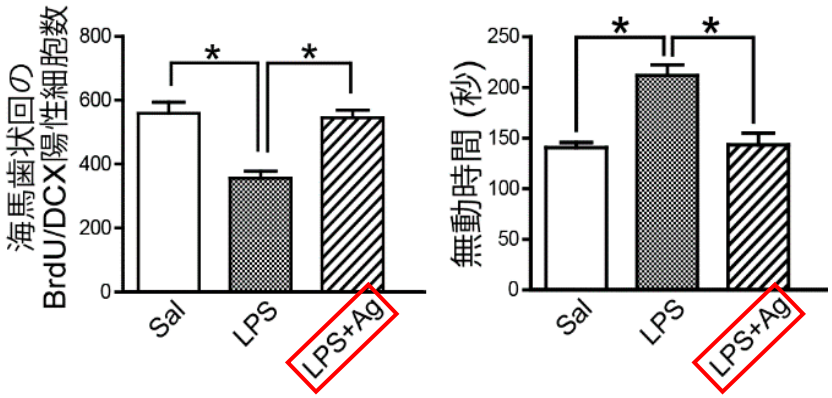
134　運動の抗うつ機序に着眼したうつ病の新たな治療薬開発	近藤　誠

【目的】現在、うつ病治療にはSSRIを主とする抗うつ薬が用いられているが、既存薬抵抗性のうつ病患者は大変多く、新たな治療薬の開発が望まれている。近年我々は、運動による抗うつ効果にセロトニン3型（5-HT3）受容体が必須であること、さらに、5-HT3 受容体アゴニストを投与すると海馬で IGF1 分泌が促されて神経新生が増加し、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、5-HT3 受容体を介する新たな抗うつ機序を明らかにした。本研究では、うつ病モデルマウスを用いて、5-HT3 受容体アゴニストの海馬神経新生促進効果、抗うつ効果について検討した。

【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。LPS 誘発うつ病モデルマウスに対して 5-HT3 受容体アゴニストを投与し、うつ行動および海馬神経新生に与える影響を検討した。うつ行動の解析は、うつ行動テストにより評価した。海馬神経新生の解析は、BrdU 標識法を用いて形態学的に検討した。

【結果】LPS 誘発うつ病モデルマウスでは海馬神経新生が減少し、うつ状態を示した。LPS 誘発うつ病モデルマウスに 5-HT3 受容体アゴニストを投与すると、海馬神経新生は増加し、うつ状態は改善した。本研究により、うつ病モデル動物において、5-HT3 受容体アゴニストの抗うつ効果が明らかとなった。

5-HT3 受容体アゴニストは海馬神経新生を増やし、うつ状態を改善する



134. 運動の抗うつ機序に着眼したうつ病の新たな治療薬開発

近藤　誠

大阪大学 大学院医学系研究科 神経細胞生物学講座

Key words：うつ病，運動の抗うつ機序，5-HT3 受容体

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。従って、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。近年我々は、運動がもたらす抗うつ効果の機序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［1，2］。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 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 と異なる機序で抗うつ効果が得られることを明らかにした［3，4］。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 の作用機序と異なる、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促進作用について解析した。その結果、うつ病モデルマウスに 5-HT3 受容体アゴニストを投与すると、海馬神経新生は促進し、うつ状態が改善した。

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。

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［5，6］。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。

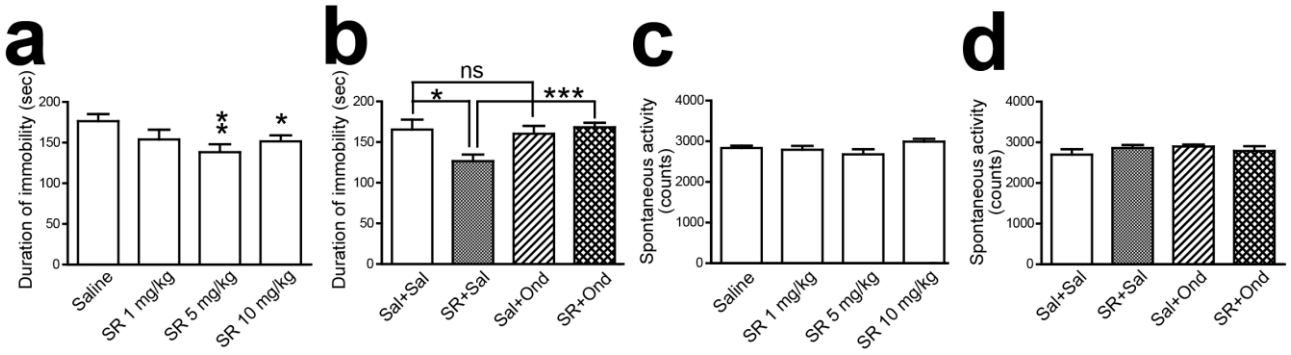


図 1. 5-HT3 受容体アゴニストは抗うつ効果をもたらす

a） 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、抗うつ効果を認めた。

b） 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。

c、d）自発活動量に有意な差は見られなかった。

*p < 0.05、**p < 0.01、***p < 0.001、ns：not significant（two-tailed t-test）。

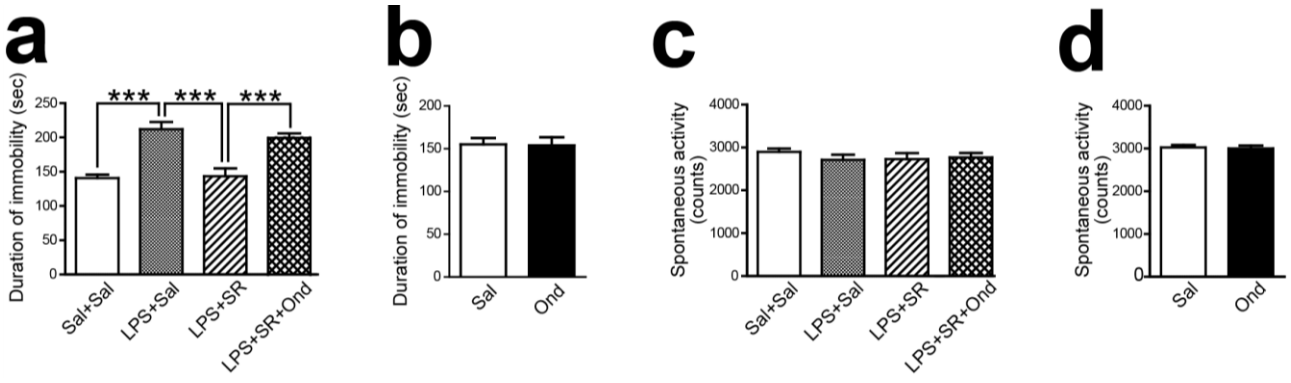


図 2. 5-HT3 受容体アゴニストは LPS によるうつ病モデルマウスのうつ状態を改善する

a） 野生型マウスに LPS を投与すると、尾懸垂テストにおいて無動時間が増加し、うつ状態を示した。SR57227A を投与すると、無動時間は減少し、うつ状態の改善が見られた。SR57227A による抗うつ効果は、Ondansetron の投与により阻害された。

b） Ondansetron 単独投与では、無動時間に影響は与えなかった。

c、d）自発活動量に有意な差は見られなかった。

***p < 0.001（two-tailed t-test）。

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 [7]。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 [8]。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。

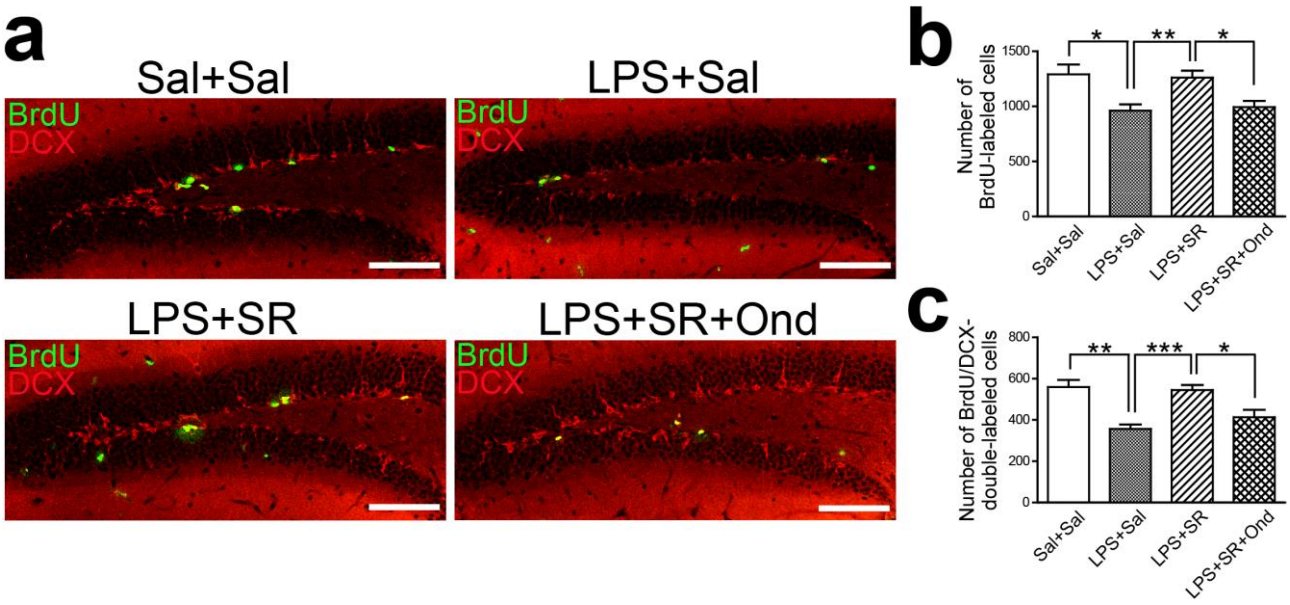


図 3. 5-HT3 受容体アゴニストは LPS によるうつ病モデルマウスの海馬神経新生を促進する

a） BrdU 標識法を用いた海馬神経新生の組織形態学的解析（スケールバー：100 μm)。

b、c） 野生型マウスに LPS を投与すると、海馬歯状回における BrdU 陽性細胞 (b) や BrdU／DCX 陽性細胞 (c) の数が減少し、海馬神経新生は低下した。SR57227A を投与すると、BrdU 陽性細胞 (b) や BrdU／DCX 陽性細胞 (c) の数が増加し、海馬神経新生が促進された。SR57227A による海馬神経新生促進効果は、Ondansetron の投与により阻害された。

*p＜0.05、**p＜0.01、***p＜0.001、ns：not significant（two-tailed t-test)。

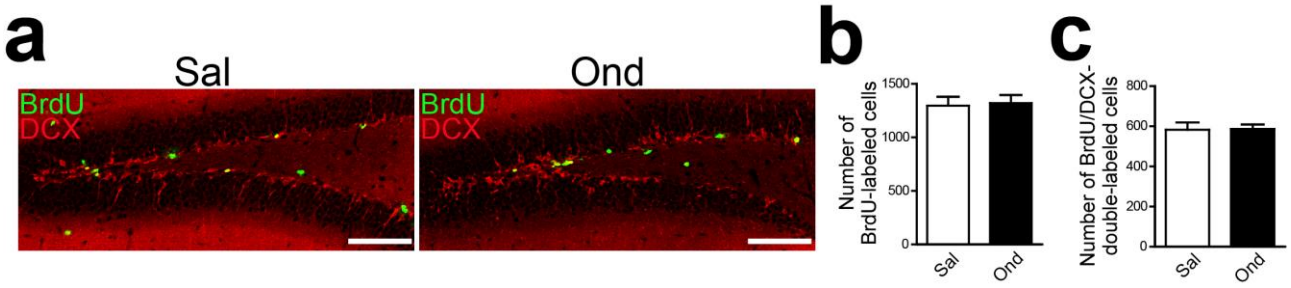


図 4. Ondansetron 単独投与では、海馬神経新生に影響は見られない

a) BrdU 標識法を用いた海馬神経新生の組織形態学的解析（スケールバー：100 μm）。

b、c) Ondansetron 単独投与では、海馬歯状回における BrdU 陽性細胞 (b) や BrdU／DCX 陽性細胞 (c) の数に影響は見られなかった。

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、拘束ストレスや社会敗北ストレスによるうつ病モデルマウスや、抗うつ薬治療抵抗性うつ病モデルマウスなど、その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 の作用機序と異なることから［4］、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。

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 Nov;20(11):1428-37. PMID: 25403840, DOI: 10.1038/mp.2014.153.

2) Kondo M. Molecular mechanisms of experience-dependent structural and functional plasticity in the brain. Anat Sci Int. 2017 Jan;92(1):1-17. PMID: 27484433, DOI: 10.1007/s12565-016-0358-6.

3) Koyama Y, Kondo M, Shimada S. Building a 5-HT3A receptor expression map in the mouse brain. Sci Rep. 2017 Mar 9;7:42884. PMID: 28276429, DOI: 10.1038/srep42884.

4) Kondo M, Koyama Y, Nakamura Y, Shimada S. A novel 5HT3 receptor-IGF1 mechanism distinct from SSRI-induced antidepressant effects. Mol Psychiatry. 2018 Apr;23(4):833-842. PMID: 28439104, DOI: 10.1038/mp.2017.87.

5) Monje ML, Toda H, Palmer TD. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. Science. 2003 Dec 5;302(5651):1760-5. PMID: 14615545, DOI: 10.1126/science.1088417.

6) O'Connor JC, Lawson MA, André C, Moreau M, Lestage J, Castanon N, Kelley KW, Dantzer R. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. Mol Psychiatry. 2009 May;14(5):511-22. PMID: 18195714, DOI: 10.1038/sj.mp.4002148.

7) Jacobs BL, van Praag H, Gage FH. Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. Mol Psychiatry. 2000 May;5(3):262-9. PMID: 10889528, DOI: 10.1038/sj.mp.4000712.

8) Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, Weisstaub N, Lee J, Duman R, Arancio O, Belzung C, Hen R. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. Science. 2003 Aug 8;301(5634):805-9. PMID: 12907793, DOI: 10.1126/science.1083328.