

2018年6月12日

報道機関各位

国立大学法人山梨大学医学部

うつ病治療薬がグリア細胞に作用して治療効果を発揮することを発見
—うつ病の新規創薬に期待—

山梨大学医学部薬理学講座 小泉修一教授及び木下真直医員らの研究グループは、うつ病治療薬が、神経細胞以外の新しい標的細胞「アストロサイト」に作用して治療効果を発揮することを発見しました。慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室 田中謙二准教授、生理学研究所 池中一裕教授、岡山大学 森山芳則教授(研究当時、現在・松本歯科大学)らが協力しました。

概要

これまで、うつ病治療薬(抗うつ薬)として頻用されている**選択的セロトニン再取り込み阻害薬^[1]**は、神経細胞に作用してその治療効果を発揮すると当たり前のように信じられてきました。しかし、今回マウスを使った実験により、抗うつ薬がグリア細胞「アストロサイト^[2]」に作用して、その治療効果を発揮することを示しました。また、アストロサイトに作用した後、抗うつ効果が発揮される分子メカニズムも明らかにしました。

本研究により、不明点が多かった、抗うつ薬の新たな作用メカニズムと、さらにうつ病の原因におけるアストロサイトの役割が明らかになりました。グリア細胞を標的とした、新しいうつ病治療薬の開発が期待されます。

この研究成果は、*Cell* 誌と *Lancet* 誌が共同で編集を行うEBioMedicine 誌に、2018年6月8日オンライン版として掲載(発表)されました。掲載 URL: <http://www.ebiomedicine.com>

論文情報

論文タイトル:

Anti-depressant fluoxetine reveals its therapeutic effect via astrocytes

著者:

Manao Kinoshita, Yuri Hirayama, Kayoko Fujishita, Keisuke Shibata, Youichi Shinozaki, Eiji Shigetomi, Akiko Takeda, Ha Pham Ngoc Le, Hideaki Hayashi, Miki Hiasa, Yoshinori Moriyama, Kazuhiro Ikenaka, Kenji F. Tanaka and *Schuichi Koizumi *責任著者

掲載誌:

EBioMedicine

背景

うつ病は、有病率が 5~8%と高く、かつ若年での発症も多い疾患です。うつ病は患者の QOL を大きく低下させ、また自殺の大きな原因ともなるため、社会的影響は大きく、その病態解明とより良い治療法の開発は医学的にも社会的にも切迫した課題です。

うつ病の病態としては、遺伝的素因やストレスなど環境因子により、セロトニンやノルアドレナリンといったモノアミンと呼ばれる神経伝達物質^[3]が欠乏していることが分かっており、既存のうつ病治療薬のほとんどが、「モノアミン欠乏状態」を改善させることを目的に開発されてきました。しかしながら、既存の治療薬は治療効果が出るまでに時間がかかったり、効果が不十分であったり、副作用で悩まされる患者も多いのが現状です。うつ病の回復と関係する事象を正確に理解し、新たな治療戦略・治療法を確立することが急務であると言えます。

うつ病治療薬(抗うつ薬)として頻用されている選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)は、神経細胞の外に一度放出されたセロトニンが細胞内へ回収される「再取り込み」を阻害することにより、脳内のセロトニン量を増やします。これにより、神経伝達が改善され、うつ病の治療効果が現れると考えられてきました。しかしながら、再取り込み阻害作用は薬剤投与開始後、速やかに起こる急性期の作用であるにもかかわらず、実際のうつ病の治療効果が認められるようになるのに2~6週間程度かかるというタイムラグなどの矛盾があり、これだけでは薬剤の作用機序を十分に説明することは困難でした。そのため、別の薬理機序があると想定されていましたが、これまでその詳細は十分に明らかになっていませんでした。

脳内には神経細胞以外にもグリア細胞という細胞群が存在しますが、脳機能との関連性や、特にうつ病との関連性ではほとんど注目されていませんでした。グリア細胞の一種で、神経細胞の周囲に豊富に存在し、神経細胞の物理的支持、栄養供給などを行うアストロサイトは、近年、神経伝達や脳機能にも影響を及ぼすことが明らかになり、注目を集めています。

我々は抗うつ薬がアストロサイトに作用することで、うつ病の治療効果を発揮することを明らかにしました。

研究成果

今回、研究チームは、代表的な SSRI 型抗うつ薬であるフルオキセチンを用いて、アストロサイトに及ぼす影響を、マウスを用いた実験により詳細に解析しました。フルオキセチンはアストロサイトに作用すると、*VNUT*^[4]と呼ばれる輸送体を介した機序により *ATP*^[5]の細胞外への放出を促進しました。この ATP 及びその分解産物であるアデノシン^[6]は、*ATP* 受容体^[7]及びアデノシン受容体^[8]に作用することで、アストロサイトにおける *BDNF*^[9]の発現を亢進させました(図 1)。BDNF は神経の伸張、傷害の修復、神経新生作用等を有し、うつ病病態において障害された神経細胞を修復することでうつ病治療効果に繋がることが知られています。実際にアストロサイトからの ATP 放出

を遺伝的に阻害したマウスでは、フルオキセチン投与後にみられるアストロサイトの BDNF 産生が消失し、フルオキセチンのうつ病治療効果が減弱しており、逆にアストロサイトからの ATP 放出を遺伝的に増幅させたマウスではうつ病治療効果が高まっていました(図 2)。他の抗うつ薬でも、同様の作用が認められたことから、今回認められた作用はフルオキセチンだけでなく、抗うつ薬にある程度共通した性質であることが示唆されました。

これまで抗うつ薬は、脳の神経細胞に作用することでその治療効果を発揮すると信じられてきました。しかし今回、抗うつ薬がグリア細胞「アストロサイト」に作用して抗うつ作用を示すこと、及びそのメカニズムの一端が明らかになりました(図 3)。アストロサイトに注目することで、新しいうつ病の病因解明、さらに新しい治療戦略の開発、が期待できます。

本研究は、日本学術振興会 新学術領域研究「グリアアセンブリの動作原理の解明」(研究代表者:小泉修一教授)、新学術領域研究「MAN ネットワークの可視化と操作による脳情報動態学研究」(研究代表者:小泉修一教授)、新学術領域研究「グリアアセンブリによる脳機能発現の制御と病態」、基盤研究(B)、武田科学振興財団、倉田奨励金、高橋産業経済研究財団、先進医薬研究振興財団による支援を受けて行われました。

今後の展開

本研究によって、うつ病の理解のためには、従来の神経細胞に注目した研究に加え、アストロサイト等グリア細胞の視点が重要であることが明らかになりました。今後は、アストロサイトに注目することで、うつ病の新しい分子病態を解明するとともに、アストロサイトを標的とした効果的で副作用の少ない治療戦略を開発したいと考えています。またグリア細胞は、他の精神疾患及び神経変性疾患の治療標的としても重要である可能性が示唆されました。

用語説明

[1] 選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)

うつ病では神経細胞が伝達物質として放出するセロトニンなどの量が少なくなっていると考えられています。神経細胞の外に一度放出された伝達物質が細胞内へ回収されることを「再取り込み」と言います。選択的セロトニン再取り込み阻害薬に分類されるうつ病治療薬は一度放出されたセロトニンの細胞内への回収(再取り込み)を阻害することにより、回収されなくなったセロトニンが神経細胞間に留り、脳内のセロトニン量を増やします。これにより、神経伝達が改善され、うつ病の治療効果をもたらされると考えられており、現在の主要なうつ病治療薬です。

しかしながら、再取り込み阻害作用は薬剤投与開始後、速やかに起こる急性期の作用であるにもかかわらず、実際のうつ病の回復にはおよそ 2-6 週間程度かかるという矛盾点があり、薬剤の作用機序は十分に解明されていませんでした。

[2] アストロサイト

脳には、神経細胞とグリア細胞が存在するが、アストロサイトはグリア細胞の一種。グリア細胞の方が神経細胞よりも数が多い。アストロサイトは、このグリア細胞の中で最も大きく数が多い細胞です。これまでアストロサイトは、神経細胞を物理的に支持する細胞と考えられていましたが、最近の研究により、神経細胞と双方向に連絡を取り合ったり、神経回路を組み替えたりする等、神経細胞の活動や脳機能に大きな影響を及ぼすことが明らかになり、注目を集めています。

[3] 神経伝達物質

主に神経細胞が放出し、別の神経細胞の表面にある受容体にくっつくことで細胞間の情報伝達を担う物質。ノルアドレナリン、セロトニンやドーパミンなどが知られています。

[4] VNUT (vesicular nucleotide transporter)

共同研究者の森山芳則教授らにより、2008 年にその機能が同定された細胞内のヌクレオチド輸送体。後述する ATP を細胞内の小胞と呼ばれる袋状構造に取り込ませる機能があります。細胞内において VNUT により小胞内に貯蔵された ATP は、細胞内から細胞外へと輸送され、放出されます。

[5] ATP (アデノシン三リン酸)

生体のエネルギーの貯蔵・放出、物質の代謝・合成において重要な役目を果たすことから、「エネルギー通貨」として知られているが、一方で細胞外に放出されると細胞外シグナルとして、細胞間の情報伝達を担う物質であることが分かり、近年注目されています。

[6] アデノシン

上述した ATP の分解産物です。アデノシン自体も細胞外シグナルとして、細胞間の情報伝達を担います。

[7] ATP 受容体

細胞外シグナルとしての ATP と結合することで、様々な細胞の反応を引き起こす細胞膜に存在

する受容体(タンパク質)です。15種類もの亜型(P2X₁₋₇、P2Y_{1, 2, 4, 6, 11-14})が知られており、それぞれ異なる生理反応を担っています。

[8] アデノシン受容体

細胞外シグナルとしてのアデノシンと結合し、細胞反応を引き起こす細胞膜に存在する受容体(タンパク質)。4種類の亜型(A1、A2a、A2b、A3)が知られています。

[9] BDNF (脳由来神経栄養因子)

神経細胞の生存、成長、伸張、修復、新生などを調整する成長因子。うつ病においては BDNF の脳内での発現量が低下していること、BDNF の発現増強によりうつ病の改善効果を認めることが動物実験などから明らかになっています。BDNF は特に脳内の海馬と呼ばれる領域において、神経新生を促進することでうつ病の治癒過程に関与すると考えられています。

図1 フルオキセチンを慢性投与したマウスの海馬におけるアストロサイトは、BDNF を強く発現する

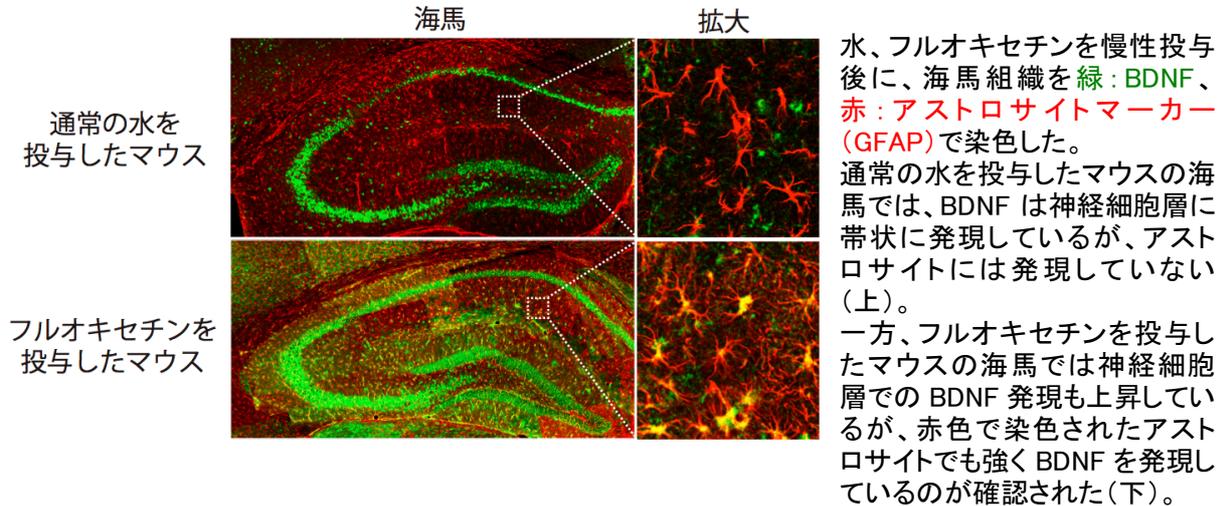
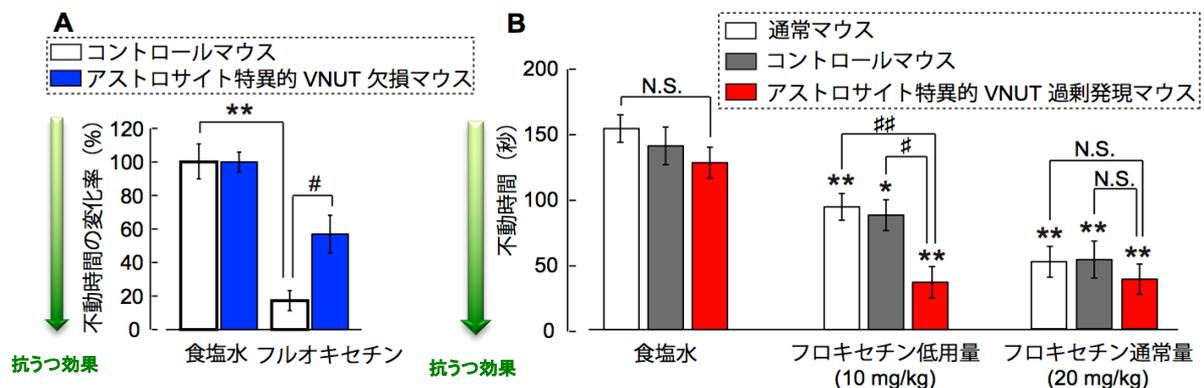


図2 フルオキセチンの抗うつ効果は、アストロサイトにおける VNUT 発現に相関する



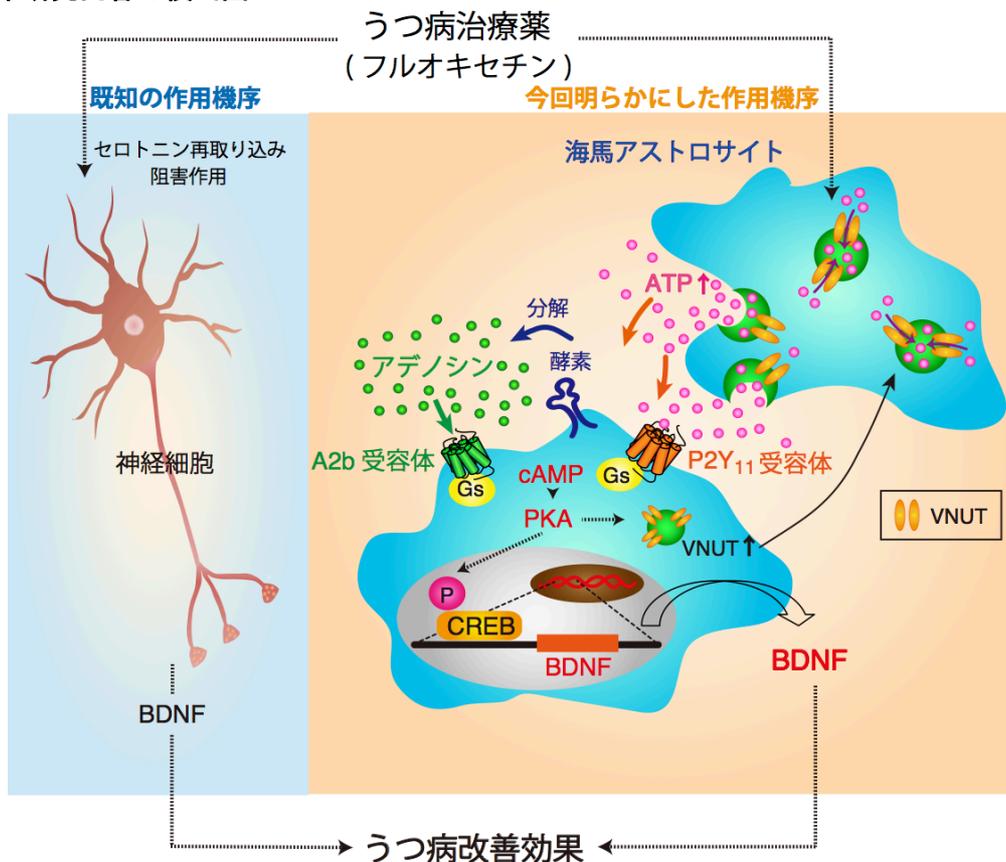
選択的セロトニン再取り込み阻害薬(フルオキセチン)を慢性投与したマウスの抗うつ効果を行動実験により計測したもの。不動時間が短いほど、抗うつ効果が高い。

A. アストロサイト特異的に VNUT を欠損したマウスでは、フルオキセチンによる抗うつ効果が減弱していた。

B. アストロサイト特異的に VNUT 発現を増幅したマウスでは、低用量のフルオキセチンでも高い抗うつ効果を示した。

このことから、フルオキセチンによる抗うつ効果は、アストロサイトにおける VNUT 発現と相関し、抗うつ効果におけるアストロサイトの重要性が示唆された。

図3 本研究内容の模式図



左:これまで抗うつ薬は、神経細胞のセロトニン再取り込みを阻害し、セロトニン神経を活性化し、神経細胞で BDNF を産生することで、治療効果を発揮すると考えられていました。

右:今回の研究により、抗うつ薬は、アストロサイトにも作用し、VNUT と呼ばれる小胞輸送体を用いた ATP 放出を誘導し、ATP 及びその分解産物であるアデノシンがそれぞれ P2Y₁₁ 受容体及び A2b 受容体を介したメカニズム(細胞内 cAMP、PKA、CREB 分子リン酸化による、BDNF 転写調節)で BDNF を産生し、治療効果を発揮することが明らかになりました。

<研究に関する問合せ>

国立大学法人 山梨大学 医学部
 薬理学講座 教授 小泉 修一(コイズミ シュウイチ)
 Tel: 055-273-9503 Fax: 055-273-6739 携帯 090-7849-8987
 E-mail: skoizumi@yamanashi.ac.jp

<報道に関する問合せ>

国立大学法人 山梨大学 総務部総務課広報企画室
 Tel: 055-220-8006 Fax: 055-220-8799
 E-mail: koho@yamanashi.ac.jp