

平成 30 年 5 月 10 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19764

研究課題名(和文) 運動の抗うつメカニズムに着目した、うつ病の新規治療基盤確立のための研究

研究課題名(英文) Study for the establishment of novel treatment for depression, based on the mechanism of exercise-induced antidepressant effects

研究代表者

近藤 誠 (KONDO, Makoto)

大阪大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：50633012

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)を主とする既存の抗うつ薬が効かない難治性うつ病患者は多く、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受容体が必須である事を見出した。本研究では、5HT3受容体を介する抗うつ効果の機序をマウスを用いて検討し、アゴニストにより5HT3受容体を活性化すると海馬でIGF1の分泌が促進され、IGF1シグナル経路を介して神経新生が増え、既存薬SSRIと異なる機序で抗うつ効果が得られる事を見出し、うつ病の新たな治療メカニズムを明らかにした。運動の抗うつメカニズムに基づくうつ病の新規治療薬開発への発展が期待される。

研究成果の概要(英文)：Although selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are the most widely used antidepressants, a significant proportion of depressed patients do not achieve remission with SSRIs. Therefore, development of novel antidepressants is highly desirable. Exercise provides neurogenic and antidepressant effects, and we recently demonstrated that the serotonin type 3 (5HT3) receptor is essential for exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects. In this study, we revealed that treatment of 5HT3 receptor agonist induces antidepressant effects as well as hippocampal neurogenesis independent of SSRIs. Furthermore, we found that 5HT3 receptor-dependent increased IGF1 in the hippocampus is important for neurogenesis and antidepressant effects. Our findings suggest that a novel 5HT3 receptor-IGF1 mechanism could provide a new therapeutic target for depression, based on the mechanism of exercise-induced antidepressant effects.

研究分野：神経科学、解剖学

キーワード：うつ病 運動 セロトニン受容体 海馬神経新生

## 1. 研究開始当初の背景

うつ病患者は、世界で推計3億人を超える。うつ病は我々にとって身近な疾患であり、うつ病がもたらす社会経済的損失は大きい。また、うつ病は自殺の主要因でもある。厚生労働省が策定した「健康日本21」においては、こころの健康の観点から、うつ病の予防や早期治療が重要視されている。しかし現在、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) を第一選択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、既存の抗うつ薬が効かない難治性うつ病患者が多く、大きな社会問題となっており、新たなうつ病治療薬の開発が望まれている。

「運動」には、うつ予防改善効果 (抗うつ効果) がある。近年我々は、運動による抗うつ効果についてマウスを用いて検討を行い、運動によって海馬で遊離が増加するセロトニンが、セロトニン3型 (5HT<sub>3</sub>) 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、運動による抗うつ効果の機序を世界で初めて解明した。そこで、「5HT<sub>3</sub> 受容体を介する海馬神経新生・抗うつ効果」の機序の解明は、運動による抗うつ効果に基づく、うつ病の新たな治療戦略の確立につながるのではないかと着眼した。

## 2. 研究の目的

5HT<sub>3</sub> 受容体を介する運動の抗うつメカニズムに着目してうつ病の治療効果の機序を解明し、新たな治療戦略の確立を目指した。

## 3. 研究の方法

マウスを用いて、5HT<sub>3</sub> 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) 5HT<sub>3</sub> 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 (尾懸垂テスト)
- (2) 5HT<sub>3</sub> 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 (BrdU 標識法)
- (3) 海馬における 5HT<sub>3</sub> 受容体発現細胞の形態学的解析 (*in situ* hybridization 法、免疫組織学法)
- (4) 5HT<sub>3</sub> 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 (*in vivo* マイクロダイアリシス法)
- (5) 5HT<sub>3</sub> 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

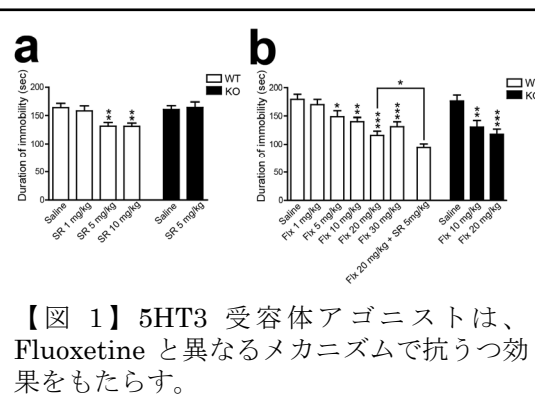
## 4. 研究成果

(1) 5HT<sub>3</sub> 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  
5HT<sub>3</sub> 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、5HT<sub>3</sub> 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 (図 1a)。

SSRI は、最も用いられている抗うつ薬で

あり、Fluoxetine (Flx) は SSRI に属する代表的な抗うつ薬である。野生型マウスに Flx を投与すると、濃度依存的に無動時間の減少を示し、20mg/kg で最大の抗うつ効果が得られた (図 1b)。一方、5HT<sub>3</sub> 受容体欠損マウスにおいても、Flx により同程度の抗うつ効果が得られた (図 1b)。さらに、野生型マウスに Flx 20mg/kg と SR57227A 5mg/kg を併用投与すると、Flx 20mg/kg 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 (図 1b)。

以上の結果から、5HT<sub>3</sub> 受容体は Flx による抗うつ効果に関与していないこと、5HT<sub>3</sub> 受容体アゴニストは Flx 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。

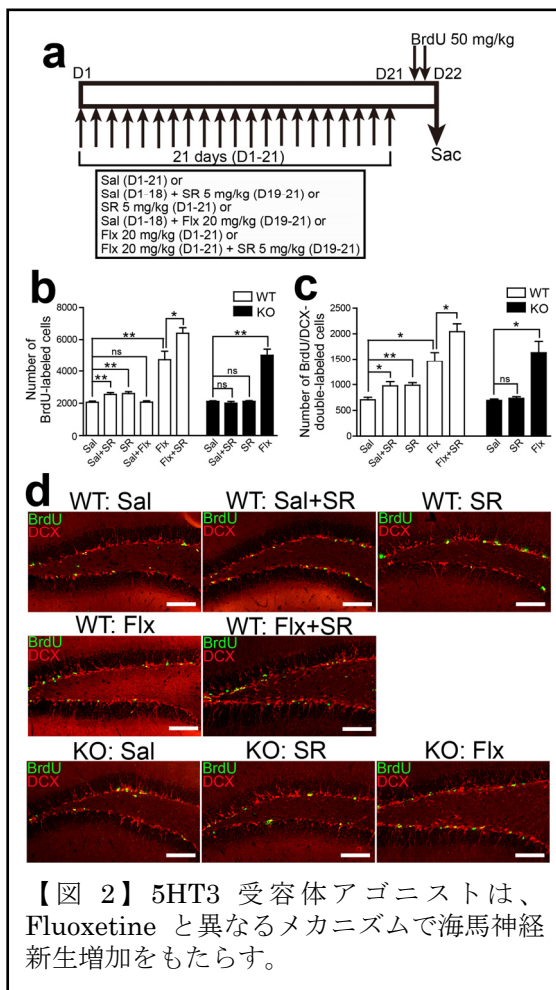


【図 1】 5HT<sub>3</sub> 受容体アゴニストは、Fluoxetine と異なるメカニズムで抗うつ効果をもたらす。

(2) 5HT<sub>3</sub> 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であるという報告がある。そこで、5HT<sub>3</sub> 受容体アゴニストが海馬神経新生に与える影響を、Flx と比較して検討した (図 2a)。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 (図 2b-d)。また、3 週間の慢性投与後にも分裂細胞や神経前駆細胞の増加を認めた (図 2b-d)。5HT<sub>3</sub> 受容体欠損マウスでは、増加は見られなかった (図 2b-d)。一方、Flx 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 (図 2b-d)。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、5HT<sub>3</sub> 受容体欠損マウスにおいても、3 週間の Flx 投与により同程度の分裂細胞や神経前駆細胞の増加が見られた (図 2b-d)。さらに、野生型マウスに Flx と SR57227A を併用投与すると、Flx 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 (図 2b-d)。

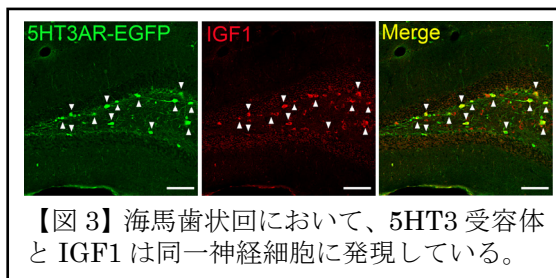
以上の結果から、5HT<sub>3</sub> 受容体は Flx による海馬神経新生の増加に関与していないこと、5HT<sub>3</sub> 受容体アゴニストは Flx と異なるメカニズムで海馬神経新生の増加をもたらすことが示唆された。



### (3) 海馬における 5HT3 受容体発現細胞の形態学的解析

5HT3R-GFP トランスジェニックマウス (5HT3 受容体プロモーター制御下に GFP を発現する遺伝子改変マウス) 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 (図 3)。

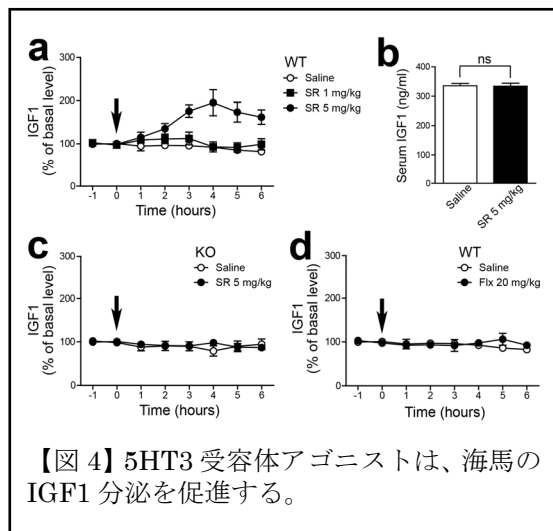
IGF1 (insulin-like growth factor 1) は、神経栄養因子の 1 つで、海馬神経新生の促進作用や、抗うつ作用があることが知られている。そこで、海馬歯状回における 5HT3 受容体と IGF1 の関連について形態学的に検討した。In situ hybridization 法により、海馬歯状回では、ほとんどの IGF1 産生細胞が 5HT3 受容体を発現していることを見出した。さらに、5HT3R-GFP トランスジェニックマウス



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 (図 3)。

### (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

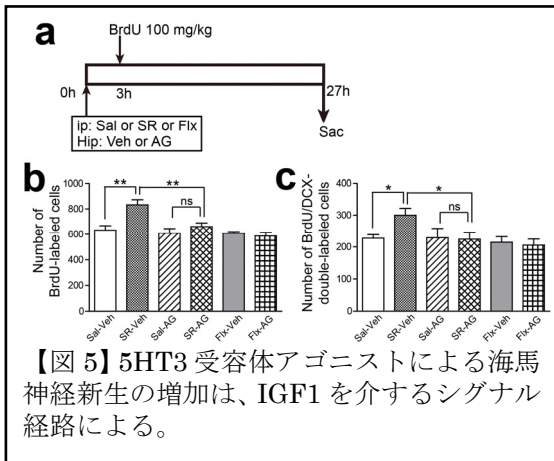
海馬歯状回における 5HT3 受容体と IGF1 の関連をさらに詳しく調べるために、in vivo マイクロダイアリシス法を用いて、海馬における IGF1 の分泌量を解析した。定常状態において野生型マウスと 5HT3 受容体欠損マウスでは、海馬の細胞外液中および血清 IGF1 濃度に差は見られなかった。野生型マウスに SR57227A を投与すると、海馬の細胞外液中 IGF1 濃度が増加したが、血清 IGF1 濃度は変化しなかった (図 4a, b)。また、5HT3 受容体欠損マウスでは、SR57227A を投与しても、海馬 IGF1 濃度に変化はなかった (図 4c)。一方、野生型マウスに Flx 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 (図 4d)。以上の結果から、5HT3 受容体アゴニストは、海馬の IGF1 分泌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 分泌と神経新生との関連の形態学的解析

5HT3 受容体を介する海馬の IGF1 分泌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 (図 5a)。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 (図 5b, c)。一方、Flx の投与や AG1024 の海馬内投与では、分裂細胞や神経前駆細胞の数に変化は見られなかった (図 5b, c)。

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、海馬で分泌された 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) まとめ

本研究により、アゴニスト投与によって5HT3受容体を活性化すると、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、うつ病の新たな治療メカニズムを明らかにした(図6)。

本研究成果は、運動による抗うつ効果の機序に基づいた、5HT3受容体を標的とするうつ病の新たな治療薬の開発に繋がると考えられ、既存の抗うつ薬抵抗性の難治性うつ病に対する治療への貢献が期待できる。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計13件)

- ① Nakamura Y, Ishida Y, **Kondo M**, Shimada S.  
Yokukansan contains compounds that antagonize the 5-HT3 receptor.  
*Phytomedicine*, Vol.43, p120-125, 2018. 査読有
- ② **Kondo M\***, Koyama Y, Nakamura Y, Shimada S.

A novel 5HT3 receptor-IGF1 mechanism distinct from SSRI-induced antidepressant effects.

*Molecular Psychiatry*, Vol.23, p833-842, 2018. 査読有

③ Nakamura Y, Ishida Y, **Kondo M**, Shimada S.

Direct modification of the 5-HT3 receptor current by some anticancer drugs.

*European Journal of Pharmacology*, Vol.821, p21-28, 2018. 査読有

④ **近藤誠\***

BioR&D「運動による抗うつ効果の分子メカニズムに基づいたうつ病の新規治療薬開発を目指して」

*月刊 BIO INDUSTRY*, Vol.34, p36-44, 2017. 査読有

⑤ Koyama Y, **Kondo M\***, Shimada S.

The significance of complete distributional analysis of the serotonin receptor.

*Neurotransmitter*, Vol.4, e1564, 2017. 査読有

⑥ Takezawa K, **Kondo M\***, Nonomura N, Shimada S.

Urothelial ATP signaling: What is its role in bladder sensation?

*Neurourology & Urodynamics*, Vol.36, p966-972, 2017. 査読有

⑦ Koyama Y, **Kondo M\***, Shimada S.

Building a 5-HT3A receptor expression map in the mouse brain.

*Scientific Reports*, Vol.7, 42884, 2017. 査読有

⑧ **Kondo M\***

Molecular mechanisms of experience-dependent structural and functional plasticity in the brain.

*Anatomical Science International*, Vol.92, p1-17, 2017. 査読有

⑨ Takimoto Y, Imai T, **Kondo M**, Hanada Y, Uno A, Ishida Y, Kamakura T, Kitahara T, Inohara H, Shimada S.

Cisplatin-induced toxicity decreases the mouse vestibule-ocular reflex.

*Toxicology Letters*, Vol.262, p49-54, 2016. 査読有

⑩ Kamakura T, **Kondo M**, Koyama Y, Hanada Y, Ishida Y, Nakamura Y, Yamada T, Takimoto Y, Kitahara T, Ozono Y, Horii A, Imai T, Inohara H, Shimada S.

Functional expression of osmosensitive cation channel, transient receptor potential vanilloid 4, in rat vestibular ganglia.

*Audiology & Neurotology*, Vol.21, p268-274, 2016. 査読有

⑪ **近藤誠\***

脳の科学 Up Date「運動が情動や記憶に影響を与える分子メカニズム」

*脳 21*, Vol.19, p158-162, 2016. 査読有

⑫ **近藤誠\***

「刺激の豊かな環境や運動が脳に有益な効果をもたらす機序に関する研究からこころの健康を目指して」

*生存科学*, Vol.26-2, p77-80, 2016. 査読無

⑬ Takezawa K, **Kondo M\***, Kiuchi H, Ueda N, Soda T, Fukuhara S, Takao T, Miyagawa Y, Tsujimura A, Miyai K, Ishida Y, Negoro H, Ogawa O, Nonomura N, Shimada S. Authentic role of ATP signaling in micturition reflex.

*Scientific Reports*, Vol.6, 19585, 2016. 査読有

[学会発表] (計 26 件)

① **Kondo M\***, Koyama Y, Nakamura Y, Shimada S.

A novel 5HT3 receptor-IGF1 mechanism distinct from SSRI-induced antidepressant effects

第 123 回日本解剖学会総会・全国学術集会 2018 年

② 小山佳久、**近藤誠**、島田昌一

5-HT3A 受容体の全分布解析の重要性

第 123 回日本解剖学会総会・全国学術集会 2018 年

③ 小山佳久、**近藤誠**、島田昌一

マウス脳における 5-HT3A 受容体発現分布の全容解明

第 93 回日本解剖学会近畿支部学術集会 2017 年

④ **近藤誠\***、小山佳久、中村雪子、島田昌一  
運動による抗うつ効果に基づいた新たなうつ病治療メカニズムの解明

第 26 回海馬と高次脳機能学会 2017 年

⑤ **Kondo M\***

Depression and 5HT3 receptor

第 60 回日本神経化学学会大会 2017 年

⑥ **近藤誠\***

運動による抗うつ効果に基づいた新たなうつ病治療メカニズムの解明

第 19 回 ORIGIN 神経科学研究会 2017 年

⑦ **近藤誠\***

運動による抗うつ効果に着目した新たなうつ病治療薬を目指す研究

第 6 回大阪大学神経難病フォーラム 2017 年

⑧ **Kondo M\***, Koyama Y, Shimada S.

5HT3 receptor expression in the central nervous system

第 40 回日本神経科学大会 2017 年

⑨ **近藤誠\***、上田倫央、竹澤健太郎、野々村祝夫、島田昌一

膀胱 ATP シグナル伝達の生理的・病的意義の検討

第 122 回日本解剖学会総会・全国学術集会

2017 年

⑩ 島田昌一、中村雪子、**近藤誠**

大脳辺縁系における 5-HT3 受容体の役割  
第 122 回日本解剖学会総会・全国学術集会 2017 年

⑪ 中村雪子、**近藤誠**、石田雄介、島田昌一  
内因性物質キヌラミンはセロトニントランスポーターの逆流出を促進し抗うつ効果を発揮する

第 122 回日本解剖学会総会・全国学術集会 2017 年

⑫ **Kondo M\***

The 5-HT3A receptor is essential for fear extinction

第 90 回日本薬理学会年会 2017 年

⑬ 上田倫央、**近藤誠**、竹澤健太郎、野々村祝夫、島田昌一

膀胱 ATP シグナル伝達の生理的・病的意義の検討

第 92 回日本解剖学会近畿支部学術集会 2016 年

⑭ **Kondo M\***

Exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects: Essential role of the 5-HT3 receptor

第 38 回日本生物学的精神医学会・第 59 回日本神経化学学会大会合同年会 2016 年

⑮ 上田倫央、竹澤健太郎、**近藤誠**、野々村祝夫、島田昌一

膀胱 ATP シグナル伝達の生理的・病的意義の検討

第 18 回 ORIGIN 神経科学研究会 2016 年

⑯ **Kondo M\***, Nakamura Y, Ishida Y, Shimada S.

Roles of serotonergic system in hippocampal neurogenesis

第 39 回日本神経科学大会 2016 年

[図書] (計 1 件)

① **近藤誠\***

「記憶や情動が経験に依存して変化する分子メカニズムの解析」

*ブレインサイエンス・レビュー* 2016, p237-262, (株)クバプロ, 2016 年

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: セロトニン 3 受容体アゴニストによる疼痛の治療

発明者: 島田昌一、中村雪子、**近藤誠**

権利者: 同上

種類: 特許 (通常)

番号: 特願 2017-125874

出願年月日: 2017 年 6 月 28 日

国内外の別: 国内

〔その他〕

報道関連

①時事通信

「特定物質に抗うつ効果＝難治性の新薬開発に期待-大阪大」

2017年4月25日

②共同通信

「うつ病改善物質を特定、マウスで 難治性の治療薬に期待、阪大」

2017年4月25日

③毎日新聞

「うつ新薬へ一歩 阪大マウス実験 海馬の細胞増加」

2017年4月26日

④日本経済新聞

「うつ病改善物質を特定 阪大、新規治療薬に期待」

2017年4月26日

⑤朝日新聞

「脳の神経細胞 刺激で増える仕組み うつ病新たな薬の可能性 阪大グループ」

2017年4月27日

⑥日刊工業新聞

「神経伝達物質『セロトニン3型受容体』抗うつ効果 阪大が発見」

2017年5月2日

⑦日経産業新聞

「次世代の先導者 うつ病改善に運動 仕組み探る」

2018年2月15日

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

近藤 誠 (KONDO, Makoto)

大阪大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：50633012