

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 4 日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791244

研究課題名(和文)ホスホジエステラーゼを標的としたうつ病新規治療法の探索：海馬歯状回における検討

研究課題名(英文)Role of PDEs in antidepressant effects in the hippocampal dentate gyrus.

研究代表者

黒岩 真帆美 (KUROIWA, MAHOMI)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：20585690

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：フルオキセチンの慢性投与により、歯状回の成熟顆粒細胞の脱成熟化と、それに伴うドーパミンD1受容体発現増加が見られ、D1受容体の刺激が、治療効果を増強することが示唆されている。しかしながら、現在臨床応用可能なD1受容体アゴニストは存在しない。そこで、ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害がD1シグナルを増強することに着目して検討を行った結果、海馬歯状回では主にPDE2およびPDE4が機能し、PKAシグナルを調節していることが明らかとなった。また、フルオキセチン慢性投与に対するPDE阻害の影響を検討した結果、PDE2およびPDE4の阻害がうつ病の新規治療薬のターゲットとなり得ることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Recent studies show that chronic SSRI treatment induces novel effects such as increase of the excitability of mature granule cells and expression of dopamine D1 receptors in the dentate gyrus (DG), called dematuration. Here, we investigated the role of PDEs in antidepressant effects, because inhibition of PDE results in increase of D1 receptor signaling. In this study, we revealed that PDE2 and PDE4 modulate the level of D1 receptor signaling in the DG. Combined treatment with fluoxetine and PDE2 and/or PDE4 inhibitors significantly enhanced D1 signaling induced by fluoxetine. These biochemical actions of PDE2 and PDE4 inhibitors may contribute to the development of new antidepressants.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：抗うつ薬 海馬歯状回 ホスホジエステラーゼ ドーパミン

1. 研究開始当初の背景

我が国では、うつ病患者の増加に伴い、抗うつ薬の処方件数が急速に増加しており、2009年には抗うつ薬の売り上げが1300億円に達したと言われている。しかしながら、抗うつ薬作用機序の全容は未だ解明されておらず、その効果は十分ではない。近年、うつ病の病態と海馬歯状回の神経細胞新生の低下との関連や、うつ病の第一選択薬として推奨されている選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)が、海馬歯状回での神経細胞新生を活性化させることが報告され、うつ病の病態および抗うつ薬の作用部位として海馬歯状回が注目されている。さらに、代表的なSSRIであるフルオキセチンの慢性投与により、歯状回での神経細胞新生に加え、成熟歯状回細胞の幼若化(脱成熟化)が誘導されることが明らかとなり、「フルオキセチンによる脱成熟歯状回の誘導」として報告された。抗うつ薬による歯状回での神経細胞新生活活性化は微小なものであることから主要な抗うつ作用として疑問視されることもあったが、細胞新生のみならず成熟細胞の脱成熟化が加わることが明らかとなり、抗うつ薬がやはり海馬歯状回に著明な影響を及ぼすことが確実となった。この成熟歯状回細胞の脱成熟化現象は、これまで未解明だった抗うつ薬の作用機序を紐解く新たな鍵として現在非常に注目されている。

2. 研究の目的

当研究室では、歯状回脱成熟化に伴いドーパミン D1 受容体の発現が増加することに着目し、ドーパミン D1 受容体シグナルの機能的役割を解析したところ、抗うつ薬とドーパミン D1 受容体の併用は、脱成熟歯状回での抗うつ作用に関わる遺伝子群の発現を抗うつ薬単独投与時よりも強力に誘導することを見出した。これらの結果から、ドーパミン D1 受容体アゴニストが抗うつ薬作用を増強すると考えられ、現在、ドーパミン D1 受容体をターゲットとした薬物と抗うつ薬との併用療法の開発を行っている。

しかしながら、現在臨床応用可能なドーパミン D1 受容体アゴニストは存在しない。そこで、サイクリック AMP (cAMP) 分解酵素であるホスホジエステラーゼ (PDE) に着目した。PDE は、細胞内 cAMP/PKA シグナル伝達を制御する重要な役割を担っている。PDE には 11 種類のサブタイプがあり、中枢神経系において異なる局在を示すことが知られていることから、PDE サブタイプ別のシグナル制御機構の解明は、うつ病の新規治療ターゲットの検討に重要である。したがって、本研究では、治療効果が高く安全性の高い PDE サブタイプを特定し、PDE 阻害薬と抗うつ薬の併用投与による新規抗うつ薬治療法の開発を目指した。

3. 研究の方法

ウエスタンブロット法による、細胞内シグナル伝達の解析

(1) マウスの海馬歯状回スライス (350 μm) を作製し、バッファー中でインキュベーションしながら薬物付加を行う。その後、ウエスタンブロット法により各タンパク質の発現量およびリン酸化等を解析する。

各 PDE アイソフォームの阻害薬の単独付加、あるいは各シグナルの作用薬との併用付加により、PDE によって制御されるシグナル変化の時間経過および薬物の用量依存的変化等を検討する。

(2) フルオキセチンペレットを 2 週間皮下に埋め込み、慢性投与を行ったマウスの海馬歯状回スライスを用い、(1)と同様の検討を行う。

4. 研究成果

ドーパミンシグナルの作用発現に不可欠なタンパク質 DARPP-32 と、各 PDE サブタイプとの相互作用を解明するため、マウスの海馬歯状回スライスを用い、PDE で調節される、D1 受容体シグナルを中心とした細胞内シグナル伝達の解析を行った。さらに、代表的な抗うつ薬である、フルオキセチンの慢性投与に対する、各種 PDE 阻害薬の影響についての検討も行った。

各種 PDE 阻害薬を用い、プロテインキナーゼ A (PKA) シグナルの解析を行ったところ、PDE2 阻害薬と PDE4 阻害薬により、DARPP-32 の PKA サイトである Thr34 残基のリン酸化が増強された。また、これら PDE 阻害薬と D1 受容体アゴニストとの併用により、D1 受容体シグナルが増強することが明らかとなった。このことから、海馬歯状回では、主に PDE2 および PDE4 が機能し、PKA シグナルを調節していることが明らかとなった。フルオキセチン慢性投与に対する PDE 阻害薬の影響を検討した結果、現在のところ著名な変化は得られていないため、PDE 阻害薬付加のタイミングおよび容量などのさらなる条件検討が必要であるが、本研究の結果より、PDE2 および PDE4 の阻害がうつ病の新規治療薬のターゲットとなり得ることが示唆された。

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計3件)

Takao K, Kobayashi K, Hagihara H, Ohira K, Shoji H, Hattori S, Koshimizu H, Umemori J, Toyama K, Nakamura HK, Kuroiwa M, Maeda J, Atsuzawa K, Esaki K, Yamaguchi S, Furuya S, Takagi T, Walton NM, Hayashi N, Suzuki H, Higuchi M, Usuda N, Suhara T, Nishi A, Matsumoto M, Ishii S, Miyakawa T.

Deficiency of Schnurri-2, an MHC Enhancer Binding Protein, Induces Mild Chronic Inflammation in the Brain and Confers Molecular, Neuronal, and Behavioral Phenotypes Related to Schizophrenia.

Neuropsychopharmacology. 査読有 2013. Jul;38(8):1409-1425.
doi:10.1038/npp.2013.38.

Shuto T, Kuroiwa M, Koga Y, Kawahara Y, Sotogaku N, Toyomasu K, Nishi A.

Acute effects of resveratrol to enhance cocaine-induced dopamine neurotransmission in the striatum.

Neurosci Lett. 査読有 2013 May 10;542:107-112.
doi:10.1016/j.neulet.2013.02.050.

Kuroiwa M, Hamada M, Hieda E, Shuto T, Sotogaku N, Flajolet M, Snyder GL, Hendrick JP, Fienberg A, Nishi A.

Muscarinic receptors acting at pre- and post-synaptic sites differentially regulate dopamine/DARPP-32 signaling in striatonigral and striatopallidal neurons. Neuropharmacology. 査読有 2012 Dec;63(7):1248-57.
doi:10.1016/j.neuropharm.2012.07.046.

[学会発表](計4件)

北原 陽介、太田 啓介、首藤 隆秀、黒岩 真帆美、外角 直樹、蓮尾 博、都合 亜記暢、中村 桂一郎、西 昭徳
抗うつ薬による海馬歯状回顆粒細胞の形態変化：FIB/SEM を用いた樹状突起の3D電顕解析

第87回日本薬理学会年会

2014年3月21日

東北大学百年記念会館川内萩ホール、川内国際センター

黒岩 真帆美、浜田 美保、稗田 恵理子、首藤 隆秀、外角 直樹、西 昭徳
線条体におけるムスカリン受容体を介したDARPP-32リン酸化調節

第86回日本薬理学会年会

2013年3月21日

福岡国際会議場

首藤 隆秀、黒岩 真帆美、古賀 夕貴、河原 幸江、外角 直樹、西 昭徳
コカインで増強される線条体ドーパミン情報伝達に対するレスベラトロールの急性薬理作用

第86回日本薬理学会年会

2013年3月21日

福岡国際会議場

首藤 隆秀、黒岩 真帆美、古賀 夕貴、西 昭徳

コカインにより活性化される線条体ドーパミン神経伝達に対するレスベラトロールの急性作用

第65回日本薬理学会西南部会

2012年11月23日

熊本大学薬学部

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

黒岩 真帆美 (KUROIWA MAHOMI)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：20585690

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：