

令和 3 年 5 月 6 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461794

研究課題名(和文)オリゴデンドロサイト前駆細胞からアプローチするうつ病態解明と治療法開発

研究課題名(英文) New strategy of the development of antidepressant in terms of oligodendrocyte progenitor cells

研究代表者

菊池 尚美 (KIKUCHI-NIHONMATSU, Naomi)

公益財団法人東京都医学総合研究所・精神行動医学研究分野・主席研究員

研究者番号：30450589

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：現在使用されているうつ病治療薬は、効果が出るまでに時間がかかり、再燃する可能性も高いことから、より迅速に寛解に至る新たな治療薬が求められている。これまでの治療薬は、神経細胞をターゲットにしたモノアミン仮説に基づいて開発されてきたので、新たな治療を開発するためには、これまでとは異なるアプローチが必要である。本課題は、グリア細胞の一種であるオリゴデンドロサイト前駆細胞に注目し、その性質の変化が、新たな作用機序を持つ治療薬の開発に繋がる可能性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

独自に開発したオリゴデンドロサイト前駆細胞(OPCs)の培養細胞(A-OPCs培養細胞)は性質を維持するために線維芽細胞増殖因子(FGF2)を必要とする。うつ病発症に関わるストレスにより脳内FGF2は低下することから、FGF2低下がA-OPCs培養細胞に与える影響を研究した。その結果、OPCsはFGF2低下により細胞数が減少し、さらに新規なOPCsが存在することを明らかにした。この成果は、うつ病をターゲットにした新たな創薬メカニズムの開発に貢献すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The monoamine hypothesis is known to be the prevailing hypothesis of depression. The selective serotonin (5-HT) reuptake inhibitor and 5-HT and norepinephrine uptake inhibitor antidepressants still remain the first line treatments for major depressive disorder. However, improvement in response rate to obtain antidepressant efficacy is required. Here, we showed that oligodendrocyte progenitor cells may play a key role in the new strategy for the development of antidepressant.

研究分野：精神医学

キーワード：オリゴデンドロサイト前駆細胞 うつ病 olig2 培養細胞

1. 研究開始当初の背景

(1)日本におけるうつ病の生涯有病率(これまでにうつ病を経験した人の割合)は3-7%であり、国民の10~15人に1人が生涯にうつ病に罹患すると考えられている。うつ病患者は辛い気持ちを抱え、支える患者家族の精神的負担も大きく、さらには罹患による休職は社会的負担も伴う。また、日本は世界的に見ても自殺死亡率が高い国であり、自殺原因・動機のトップはうつ病であることから、うつ病対策は国民にとって不可欠な課題であると考えられる。

(2)現在、うつ病の判別は、患者への問診を手掛かりにした米国精神医学会や世界保健機構が定める基準によって行われ、血液検査や画像診断のような臨床検査で下されるものではない。治療に使用されている薬は、その薬理作用が十分には解明されておらず、病態の改善までに2週間以上時間がかかることや、再燃するリスクがあるために長期に渡って服薬する必要がある。

(3)現在うつ病治療に使用されている抗うつ薬は、脳内のセロトニン、ノルアドレナリン、ドパミンなどのモノアミンと呼ばれる神経伝達物質の再取り込みを抑制し、シナプス間隙に存在するモノアミン濃度を増加させ、神経細胞を中心とした作用機序を基に効果が出ると考えられている。また、初めてうつ病に罹患した患者が治療薬を服薬して寛解に至る割合は、約40%程度であることが報告されており、現在のうつ病治療薬の効果は十分であると言いき難い状況である。これらのことから、うつ病患者が完全寛解できるような新規な作用機序を有する治療薬が求められている。

(3)様々な研究から、うつ病の発症は脳の変化が関わっていると考えられているが、生きている患者の脳の中を詳細に調べることは、

現在の技術では難しく、うつ病の脳内変化はまだ十分に明らかになっていない。しかし、有効な治療薬を開発するためには、うつ病脳をよく知る必要がある。

(4)採択者らは、うつ病脳を知るために死後脳を解析し、脳の一部においてオリゴデンドロサイト系譜細胞の密度が減少していることを見出した(Hayashi, Nihonmatsu-Kikuchi et al., 2011)。脳は、神経細胞、グリア細胞などの様々な細胞から構成されている。オリゴデンドロサイト系譜細胞はグリア細胞であり、神経細胞の髄鞘を形成するオリゴデンドロサイトとオリゴデンドロサイト前駆細胞を指す。うつ病死後脳内において、オリゴデンドロサイト系譜細胞が変化していたことから、本課題ではオリゴデンドロサイト系譜細胞に注目した。

(5)うつ病死後脳は大変貴重であり、頻繁に使用するのが困難であること、さらには細胞密度が減少するメカニズムを詳細に検討するためには、適切な研究材料が必要である。オリゴデンドロサイト前駆細胞は生涯に渡って増殖し、オリゴデンドロサイトへ分化することが知られ、オリゴデンドロサイトの供給源と考えられている。しかし、細胞が増殖期に入るまでの時間は加齢に伴って増加し、オリゴデンドロサイトへの分化は減少することから、成体期においては、オリゴデンドロサイト前駆細胞自身の機能がより重要な役割を果たしている可能性がある。よって、成体期の脳におけるオリゴデンドロサイト前駆細胞が関わるメカニズムを検証するためには、成体期由来の培養細胞を用いる必要があると考えられる。

(6)これまで、オリゴデンドロサイト前駆細胞の培養について様々な研究がされてきたが、成体期由来動物から分離・培養した報告

はなく、使用されてきた培養細胞は、胎児期あるいは新生期由来のものであった。採択者らは、海馬で起こる新生神経細胞を分離・培養する過程で新たな手法を見出したことから、成体期由来オリゴデンドロサイト前駆細胞の培養方法を確立した。以上のことから、採択者は、培養した成体期由来オリゴデンドロサイト前駆細胞を用いて、うつ病脳内変化について研究を行うこととした。

## 2. 研究の目的

うつ病脳内で変動していることが報告されているうつ病関連因子とオリゴデンドロサイト前駆細胞の関係を明らかにし、オリゴデンドロサイト前駆細胞をターゲットにした新規な作用機序を持つうつ病治療薬のメカニズムを探索する。

## 3. 研究の方法

(1)成獣ラット海馬よりオリゴデンドロサイト前駆細胞を分離し、培養を行い(成体 OPC 培養細胞)、うつ病関連因子に対する増殖作用について検討を行った。

(2)うつ病関連因子の脳内変動を想定して、関連因子の濃度変化による成体 OPC 培養細胞の性質についてウエスタンブロット法、あるいは免疫化学染色法で検討を行った。

(3) オリゴデンドロサイト前駆細胞の性質を明らかにするために、成獣ラット脳を用いた免疫組織染色を行った。

(4)うつ病態モデルラットにおけるオリゴデンドロサイト系譜細胞の細胞密度を計測した。

## 4. 研究成果

うつ病関連因子の変動に反応して、成体 OPC 培養細胞の性質が変化したことから、成獣ラット由来の脳組織を用いて培養細胞で得られた結果について確認を行った。その結果、うつ病脳内で変化している可能性がある、新規な現象が得られた。本課題は、これまでの

抗うつ薬とは異なる新規な作用機序をターゲットにした治療薬開発に繋がると考えられたことから、その成果について特許出願を行った。詳細な報告は、特許出願状況の経過を考慮し、適切な時期に今後行う予定である。

## 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)

〔産業財産権〕

出願状況(計 2 件)

名称: アルツハイマー病研究を標的にしたグリア細胞システム

発明者: 二本松 尚美、楯林 義孝

権利者: 公益財団法人東京都医学総合研究所

種類: 特許

番号: 特願 2016-086033 号

出願年月日: 平成 28 年 4 月 22 日

国内外の別: 国内

名称: アルツハイマー病研究を標的にしたグリア細胞システム

発明者: 二本松 尚美、楯林 義孝

権利者: 公益財団法人東京都医学総合研究所

種類: 特許

番号: 特願 2015-087764 号

出願年月日: 平成 27 年 4 月 22 日

国内外の別: 国内

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

菊池 尚美( KIKUCHI-NIHONMATSU,

Naomi )

公益財団法人東京都医学総合研究所・精神行

動医学研究分野・主席研究員

研究者番号:30450589

(2)研究分担者 なし

(3)連携研究者 なし

(4)研究協力者

楯林 義孝( TATEBAYASHI, Yoshitaka )

公益財団法人東京都医学総合研究所・精神行

動医学研究分野・プロジェクトリーダー

研究者番号:80342814

松田 芳樹( MATSUDA, Yoshiki )

公益財団法人東京都医学総合研究所・精神行動医学研究分野・主任研究員  
研究者番号:00409781

渡邊 萌 ( WATANABE, Moe )  
公益財団法人東京都医学総合研究所・精神行動医学研究分野・非常勤研究員  
研究者番号:なし