

令和 2 年 7 月 9 日現在

機関番号：37111

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K18888

研究課題名(和文)ステロイド誘起性うつ病における病態実験モデル構築と治療薬の評価

研究課題名(英文)The treatment of steroid-induced depression

研究代表者

寺田 一樹 (TERADA, KAZUKI)

福岡大学・薬学部・助教

研究者番号：00724197

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)：ステロイド剤は、長期使用などによりうつ症状などの精神症状を誘起することが報告されているが、これらの対処法や原因には不明な点が多く残されている。我々は、ステロイド剤による神経退縮モデルに抗うつ薬であるフルボキサミンが有効であることを見出し、その機構はsigma-1受容体を介したものであることを明らかとした。一方、sigma-1受容体に親和性を持たない抗うつ薬には改善効果がなかった。次に、マウスを用いたin vivoモデルでは、ステロイド剤の慢性投与によるうつ様行動と脳内の海馬歯状回における神経成長因子の減少をフルボキサミンが回復させることを明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

副腎皮質ステロイド剤はうつ症状などの副作用を誘起することが知られているが、この副作用に対する対処はステロイド剤の用量調節や中止など限定的である。また、抗うつ薬によってはその症状を悪化させるものもあり、発症機序や治療法に関わる情報が強く望まれる。本研究では、ステロイド剤によって誘起される影響に対し現在抗うつ薬として用いられる薬剤の中でsigma-1受容体に親和性を有する薬剤が有効であることを見出した。これらの結果は、ステロイド剤使用による精神症状の副作用が発現した際の治療法に大きな情報源となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Glucocorticoids, also called steroids, are important mediators of the stress response and commonly used as drugs for various diseases. Previous studies have suggested the possibility of patients with depression undergoing long-term treatment with synthetic glucocorticoids. However, the methods used to assess such a steroid-induced depression and the associated pathogenesis mechanism have not been established. In the present study, we showed that fluvoxamine suppressed via the sigma-1 receptor on neurite outgrowth inhibition induced by steroid in PC12 cells. Additionally, fluvoxamine improved steroid-induced depression-like behaviour of the mice in the forced swimming test. Therefore, sigma-1 receptor may be an effective target for steroid-induced depression.

研究分野：神経薬理学

キーワード：ステロイド 神経成長因子 SSRI sigma-1受容体

1. 研究開始当初の背景

副腎皮質ステロイド剤はうつ症状などの副作用を誘起することが知られているが、この副作用に対する対処はステロイド剤の用量調節や中止など限定的である。また、抗うつ薬によってはその症状を悪化させるものもあり、発症機序や治療法については不明な点が多い。

2. 研究の目的

我々はステロイド誘起性うつ病に着目し、ステロイド剤による *in vitro* および *in vivo* 病態実験モデルを作製し、各種抗うつ薬を併用した際の回復効果を評価した。さらに、実験モデルにおけるバイオマーカーや薬剤を併用した際に変動するパラメーターを抽出することで、ステロイド誘起性うつ病に対する治療効果を予測し得る標的を見出すことが本研究の目的である。

3. 研究の方法

本研究では、ステロイド誘起性うつ病の治療候補薬剤を選別するために下記 (1)-(3) の検討を行った。まず、候補薬剤をスクリーニングするために、(1) PC12 細胞への神経成長因子 (NGF) の添加による神経突起伸長作用に対し、様々な薬剤を併用した際の効果について評価した。次に、(2)ステロイド剤であるデキサメタゾン (DEX) を PC12 細胞へ添加することで NGF による神経突起伸長を抑制させた *in vitro* 病態実験モデルにおいて、(1)の実験で有効であった薬剤を適用しその効果を評価した。(3)マウスに対し慢性的な DEX 投与を施し、検討 (1) および (2) において有効であった薬剤を併用した際の変化を行動試験および分子生物学的手法にて評価した。

4. 研究成果

(1) NGF 依存性神経突起伸長作用に対する検討

PC12 細胞に対し、NGF とともにうつ病治療の第一選択に用いられているセロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) のフルボキサミン (Flv)、パロキセチン (Par)、セルトラリン (Ser) を併用した際の効果を検証したところ、Flv に NGF 依存性の神経突起伸長を増強する作用が確認された (図 1)。また、Flv の作用は、sigma-1 受容体の特異的遮断薬 NE-100 によって完全に消失した。一方、Par は NGF の神経突起伸長作用に変化を与えず、また、Ser にいたっては NGF の神経突起伸長作用を抑制することが明らかとなった。

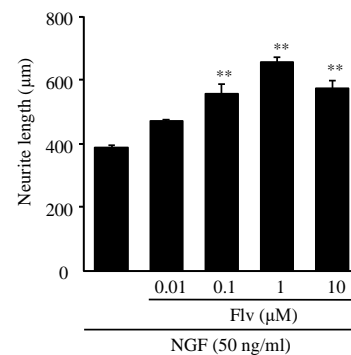


図1. NGF依存性神経突起伸長に対するFlvの効果

(2) DEX による神経突起伸長抑制モデルに対する検討

我々はこれまで、PC12 細胞を DEX であらかじめ処理を施すことによって NGF による神経突起伸長作用が有意に抑制されることを明らかにしている。そこで本モデルを用いて、DEX により誘導される神経突起伸長抑制に対し Flv を併用したところ、抑制された神経突起伸長は有意に改善された (図 2)。この Flv の改善効果は、検討 (1) と同様に NE-100 の併用により消失した (図 2)。これらの結果から、sigma-1 受容体に親和性を有する薬剤は、DEX による神経突起伸長の抑制作用を改善することが明らかとなった。

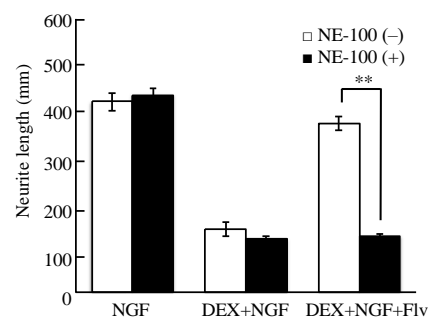


図2 各種薬剤による神経突起伸長作用

(3) DEX 慢性投与によるマウス行動および脳内への影響

14 日間のマウスへの DEX 投与により、マウスの自発運動は未処置のものと比較して有意に減少した。また、強制水泳試験における無動時間は、DEX の投与によって有意に延長した。一方、DEX に Flv を併用したマウスでは、DEX により減少した自発運動に変化は与えずに、無動時間の延長を改善した。この時のマウス脳内の変化について、海馬を摘出し NGF 濃度を測定した。その結果、DEX 投与により CA 領域で NGF 濃度に変化はみられなかったが、DG 領域において NGF 濃度が有意に抑制され、Flv を併用することで有意に改善した。以上の結果から、DEX はうつ行動の誘起に加え、マウス脳内での神経新生・維持に対して障害を与えることが明らかとなった。また、これらの障害を Flv は改善することが明らかとなった。

本研究の結果から、副腎皮質ステロイド剤によるうつ症状の発現・改善には、NGF が重要な役割を果たすと考えられた。また、ステロイド誘起性うつ病の治療には、NGF の作用増強を備

えていることが治療薬の選択に重要な指標になり得る可能性が見出された。したがって、我々はこれらの条件を満たす治療薬として sigma-1 受容体に親和性を有する薬剤がステロイド誘起性うつ病の治療薬候補として有望な存在であると提案する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Terada K, Migita K, Matsushima Y, Sugimoto Y, Kamei C, Matsumoto T, Mori M, Matsunaga K, Takata J, Karube Y.	4. 巻 13(12)
2. 論文標題 Cholinesterase inhibitor rivastigmine enhances nerve growth factor-induced neurite outgrowth in PC12 cells via sigma-1 and sigma-2 receptors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0209250.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Matsushima Y, Terada K, Kamei C, Sugimoto Y.	4. 巻 15
2. 論文標題 Sertraline inhibits nerve growth factor-induced neurite outgrowth in PC12 cells via a mechanism involving the sigma-1 receptor	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Pharmacol	6. 最初と最後の頁 129-135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2019.03.032.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsushima Y, Terada K, Takata J, Karube Y, Kamei C, Sugimoto Y.	4. 巻 83(4)
2. 論文標題 Effects of fluvoxamine on nerve growth factor-induced neurite outgrowth inhibition by dexamethasone in PC12 cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biosci Biotechnol Biochem	6. 最初と最後の頁 659-665
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2018.1553607.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Terada K, Matsushima Y, Matsunaga K, Takata J, Karube Y, Ishige A, Chiba K.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 The Kampo medicine Yokukansan (YKS) enhances nerve growth factor (NGF)-induced neurite outgrowth in PC12 cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bosn J Basic Med Sci.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.17305/bjbms.2017.2248.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 寺田一樹、松嶋ゆかり、渡瀬大輔、山川博文、松永和久、瀬戸口修一、後藤将太郎、右田啓介、高田二郎、加留部善晴
2. 発表標題 神経様細胞PC12におけるNGF依存性神経突起伸展作用に対するリバスチグミンの増強機構
3. 学会等名 第28回日本臨床精神神経薬理学会・第48回日本神経精神薬理学会 合同年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺田一樹、須賀妃奈子、山川博文、松永和久、加留部善晴、千葉康司、高田二郎
2. 発表標題 神経様細胞PC12におけるNGF依存性神経突起伸展作用に対するリバスチグミンの増強効果
3. 学会等名 第39回日本生物学的精神医学・第47回日本神経精神薬理学会合同年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松嶋ゆかり、寺田一樹、亀井千晃、杉本由美
2. 発表標題 セルトラリンのPC12細胞におけるNGF誘発性神経突起伸展に対する抑制作用について
3. 学会等名 第56回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寺田 一樹
2. 発表標題 PC12細胞におけるステロイドの神経突起伸展抑制作用に対するフルボキサミンの効果
3. 学会等名 第90回 日本薬理学会年会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----