

令和 3 年 6 月 13 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07614

研究課題名（和文）海馬ドパミン・ノルアドレナリン入力バランス制御によるうつ病治療戦略の確立

研究課題名（英文）Investigation of the interaction between dopamine and noradrenaline signaling in the hippocampus to develop novel treatment of depression

研究代表者

首藤 隆秀（Shuto, Takahide）

久留米大学・医学部・講師

研究者番号：70412541

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：我々はこれまでに、抗うつ薬の作用発現には、海馬歯状回の顆粒細胞特異的なドパミンD1受容体を刺激すると抗うつ薬の作用が増強されることを報告している。しかしながら、詳細なメカニズムは未解明である。本研究では、ドパミンD1受容体遺伝子プロモーター活性の高い歯状回顆粒細胞を活性化することで抗うつ作用が得られることを明らかとした。また、ストレス応答や抗うつ薬の作用発現において、歯状回に投射する腹側被蓋野ドパミン神経または青斑核ノルアドレナリン神経におけるp11タンパク質が重要な役割を果たしていることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

うつ病の約3割は既存の治療薬が治療効果を示さない治療抵抗性うつ病とされており、有効性・安全性を向上させた治療薬の開発が望まれている。歯状回に焦点を当てたうつ病に関する研究は、神経新生に焦点を当てたものが中心であるが、この仮説では説明つかない現象も報告されており、未解明なメカニズムの存在が考えられる。歯状回ドパミンD1受容体シグナル活性化による治療効果の増強は、我々が初めて発見した現象であり、抗うつ効果の治療効果発現の中核をなすメカニズムの解明につながることで期待される。また、治療抵抗性うつ病の新たな治療法開発への寄与が期待される。

研究成果の概要（英文）：We have previously reported that stimulation of D1 receptors in the dentate gyrus enhances the antidepressant actions of a selective serotonin reuptake inhibitor, fluoxetine. However, the detailed mechanism remains to be elucidated. In the present study, we showed that antidepressant effects were obtained by activating the granule cells with high Drd1 promoter activity in the dentate gyrus. In addition, we showed that p11 in the ventral tegmental area dopaminergic neurons or nucleus accumbens noradrenergic neurons projecting to the dentate gyrus plays an important role in the stress response and the expression of antidepressant effects.

研究分野：神経精神薬理

キーワード：うつ病 ドパミン 海馬 歯状回

1. 研究開始当初の背景

うつ病の約3割は既存の治療薬が治療効果を示さない治療抵抗性うつ病とされており、有効性・安全性を向上させた治療薬の開発が望まれている。海馬歯状回はうつ病の病態や抗うつ薬作用点を考える上で重要な脳部位とされている。歯状回に焦点を当てたうつ病に関する研究は、神経新生に焦点を当てたものが中心であるが、この仮説では説明つかない現象も報告されており、未解明なメカニズムの存在が考えられる。

当研究室ではこれまでに、抗うつ薬とドパミン D1 受容体刺激薬を併用投与すると、海馬歯状回歯状回の顆粒細胞特異的にドパミン D1 受容体が増加するとともに、抗うつ薬の治療効果が増強されることを明らかにし、歯状回ドパミン D1 受容体シグナルが抗うつ薬の作用発現に重要であることを報告してきた(引用文献)。

しかしながら、増加したドパミン D1 受容体がどのようなメカニズムで抗うつ薬の作用を増強させるのか、また、歯状回のドパミン D1 受容体を刺激するドパミンが、どの脳部位から投射される神経に由来するものかは未解明である。これらの疑問点を解明することは、治療効果の高い新規うつ病治療法の開発において重要である。

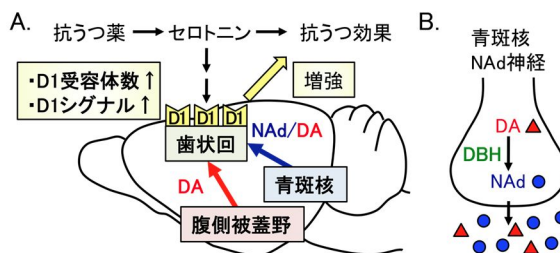
2. 研究の目的

当研究室ではこれまでに、海馬歯状回において、ドパミン D1 受容体遺伝子の転写開始部(プロモーター)の活性が高い顆粒細胞にドパミン D1 受容体を過剰発現させるだけで、抗うつ作用が得られることを報告している。したがって、海馬歯状回のドパミン D1 受容体を発現している顆粒細胞のうち、ドパミン D1 受容体遺伝子プロモーター活性の高いものみの神経活動を活性化すると抗うつ作用が発現するか否かを検討することで、抗うつ作用発現の中核をなすメカニズムを特定する。さらに、海馬歯状回の機能には部位局在性が報告されており、歯状回の背側部は記憶や空間学習に、腹側部は不安や恐怖に関与するとされている(引用文献)。そのため、本検討は、海馬歯状回の背側部・腹側部で個別に解析を行う必要がある。

また、海馬歯状回へのドパミン神経投射は腹側被蓋野に起始するドパミン神経が主であるとされてきたが、近年、青斑核に起始するノルアドレナリン神経は海馬全体に豊富に神経線維を投射しており、このノルアドレナリン神経からはノルアドレナリンだけでなくドパミンも放出されていることが明らかとなった(引用文献)。青斑核ノルアドレナリン神経は、抗うつ薬投与初期に過剰興奮することや、ドパミンをノルアドレナリンに変換するドパミン水酸化酵素がストレス負荷で増加することから、うつ病の病態や抗うつ薬の治療効果・有害反応において、歯状回ドパミン・ノルアドレナリン神経回路の関与が大きいと考えられる。

また、脳内の p11 タンパク質はセロトニン受容体の膜発現に関わる分子で、うつ病の病態や抗うつ薬の作用発現に関与するとされており、p11 欠損マウスは、治療抵抗性のうつ病モデルであることが報告されている。p11 の機能は完全には解明されていないが、当研究室のこれまでの研究結果により、側坐核でのドパミンやノルアドレナリンの放出制御に関与していることが明らかとなっている。そこで本研究では、腹側被蓋野ならびに青斑核から歯状回へのドパミン、ノルアドレナリンおよびセロトニン入力における p11 の役割を解析し、p11 によるモノアミン放出制御とうつ様行動との関連について解明する(図1)。

図1. 歯状回ドパミンD1受容体シグナルは抗うつ薬の作用を増強する。海馬へのドパミン(DA)入力は腹側被蓋野DA神経とノルアドレナリン(NAd)神経が存在する(A)。青斑核ノルアドレナリン神経からはドパミンが共放出される(B)。



3. 研究の方法

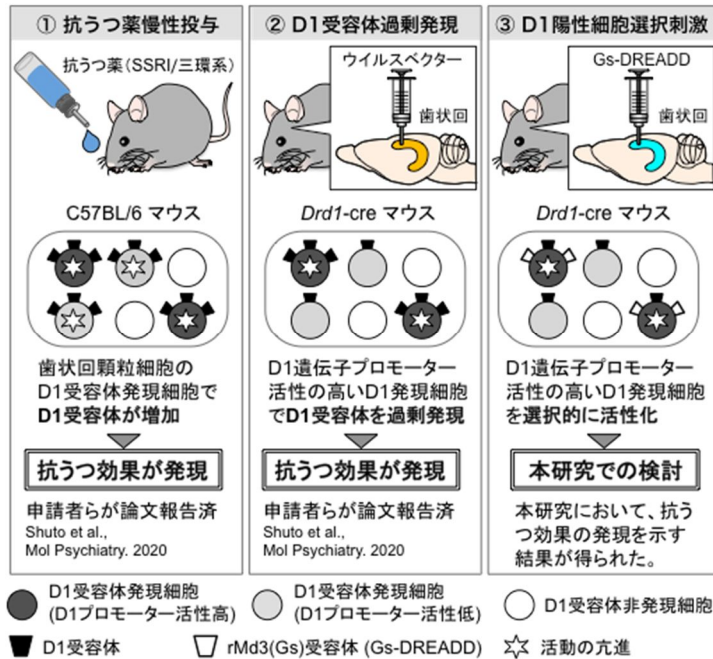
(1) Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs (DREADD) システムを用いて、マウスの海馬歯状回においてドパミン D1 受容体プロモーター活性が高い顆粒細胞内シグナルの選択的活性化を行い、抗うつ作用を示すか否かを検討する。D1-Cre マウスの歯状回背側部または歯状回腹側部に、ウイルスベクターを用いて rMd3(Gs)受容体 (Gs-DREADD) を発現させる。この操作により歯状回背側部または歯状回腹側部におけるドパミン D1 受容体遺伝子プロモーター活性の高い顆粒細胞に人工受容体である rMd3(Gs)受容体が発現する。rMd3(Gs)受容体に結合して活性化させるリガンドとしてクロザピンを腹腔内投与し行動解析を行う。

(2) チロシン水酸化酵素(TH)はドパミン神経およびノルアドレナリン神経に発現していることから、チロシン水酸化酵素(TH)特異的に p11 タンパク質を欠損させた TH-Cre p11 flox/flox マウス (TH-Cre p11 マウス) では、ドパミン神経およびノルアドレナリン神経における p11 発現が阻害されている。この TH-Cre p11 マウスを用いてうつ様行動の発現を解析し、歯状回に投射する腹側被蓋野ドパミン神経ならびに青斑核ノルアドレナリン神経の機能を個別に検討する。

4. 研究成果

(1) rMd3(Gs)受容体(Gs-DREADD)を発現させるウイルスベクターをD1-Creマウスの歯状回背側部または腹側部のどちらか一方に注入し、4週間後にクロザピンを腹腔内投与して歯状回のドパミンD1受容体陽性細胞のGsシグナルを活性化させ行動解析を行った。その結果、不安の評価系とされる高架式十字迷路試験やうつ状態の評価系である尾懸垂試験において抗うつ作用や抗不安作用を示す結果が得られた。また、もう一つの不安の評価系である新奇環境摂食抑制試験では有意差は認められていないものの抗不安作用を示唆する結果が得られた。これらの結果より、海馬歯状回のD1受容体プロモーター活性の高い顆粒細胞の活性化が、抗うつ作用において重要な役割をもつことが示唆された。

図2. ドパミンD1受容体遺伝子プロモーター活性の高い歯状回顆粒細胞のみの選択的活性化により抗うつ作用が発現した。



(2) チロシン水酸化酵素(TH)細胞特異的に、セロトニン受容体の膜発現やモノアミンの放出制御に関与していると考えられている p11 タンパクを欠損したマウス (TH-Cre p11 マウス) に、抗うつ薬 SSRI であるフルオキサセチンを 14 日間慢性投与して行動解析をおこなった結果、野生型マウスでは抗うつ作用が認められたが、TH-Cre p11 マウスでは抗うつ作用の発現が減弱していた。また、慢性拘束ストレス (1 日 2 時間 x 14 日間) 負荷後のうつ様行動を解析した結果、野生型マウスではうつ様行動を示したが、TH-Cre p11 マウスではうつ様行動の発現が抑制されていた。ドパミン神経およびノルアドレナリン神経における p11 の役割を明らかにするために、p11 過剰発現ウイルスベクターを用いて、TH-Cre p11 マウスの腹側被蓋野ドパミン神経または青斑核ノルアドレナリン神経で個別に p11 をレスキューし行動解析を行った結果、どちらの脳部位に p11 を過剰発現させた場合も、慢性拘束ストレス負荷によりうつ様行動を示すようになった。これらの研究成果により、腹側被蓋野ドパミン神経と青斑核ノルアドレナリン神経は、両者ともストレス応答および抗うつ薬の作用発現において重要な役割を担っていることが示唆された。p11 はセロトニン受容体の膜発現やモノアミンの放出制御に関与していることから、ストレス応答および抗うつ薬の作用発現におけるドパミン神経およびノルアドレナリン神経の機能発現において p11 が重要な役割を持つことが示唆された。

< 引用文献 >

- Shuto T, Kuroiwa M, Sotogaku N, Kawahara Y, Oh YS, Jang JH, Shin CH, Ohnishi YN, Hanada Y, Miyakawa T, Kim Y, Greengard P, Nishi A. Obligatory roles of dopamine D1 receptors in the dentate gyrus in antidepressant actions of a selective serotonin reuptake inhibitor, fluoxetine. *Mol Psychiatry*. 2020 Jun;25(6):1229-1244.
- Bannerman DM, Sprengel R, Sanderson DJ, McHugh SB, Rawlins JN, Monyer H, Seeburg PH. Hippocampal synaptic plasticity, spatial memory and anxiety. *Nat Rev Neurosci*. 2014 Mar;15(3):181-92.
- Takeuchi T, Duszkiwicz AJ, Sonneborn A, Spooner PA, Yamasaki M, Watanabe M, Smith CC, Fernández G, Deisseroth K, Greene RW, Morris RG. Locus coeruleus and dopaminergic consolidation of everyday memory. *Nature*. 2016 Sep 15;537(7620):357-362.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 杉田 研介, 首藤 隆秀, 黒岩 真帆美, 西 昭徳
2. 発表標題 抗うつ作用発現における海馬歯状回ドパミンD1受容体シグナルの役割: SNRIデュロキセチンを用いた検討
3. 学会等名 第73回 日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kuroiwa M, Shuto T, Sotogaku N, Nishi A
2. 発表標題 Activation of dopamine D1 receptor signaling in the dentate gyrus is required for antidepressant action of SSRI in a mouse model of depression.
3. 学会等名 Federation of European Physiological Societies (FEPS) 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉田 研介, 首藤 隆秀, 黒岩 真帆美, 西 昭徳
2. 発表標題 抗うつ作用発現における海馬歯状回ドパミンD1受容体シグナルの役割: SNRIデュロキセチンを用いた検討
3. 学会等名 第73回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 箱田 恵子, 首藤 隆秀, 黒岩 真帆美, 西 昭徳
2. 発表標題 海馬歯状回ドパミンD1受容体陽性細胞の選択的活性化がマウスのうつ病関連行動に及ぼす影響
3. 学会等名 第72回 日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡山 彰洋、楠 智華、首藤 隆秀、黒岩 真帆美、西 昭徳
2. 発表標題 SNRIデュロキセチンの抗うつ作用における海馬歯状回D1受容体シグナルの関与
3. 学会等名 第72回 日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahide Shuto, Mahomi Kuroiwa, Naoki Sotogaku, Yukie Kawahara, Yoshinori Ohnishi, Yuuki Hanada, Akinori Nishi
2. 発表標題 Obligatory roles of dopamine D1 receptors in the dentate gyrus in antidepressant actions of SSRI.
3. 学会等名 第42回 日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahide Shuto, Mahomi Kuroiwa, Naoki Sotogaku, Yukie Kawahara, Yoshinori Ohnishi, Yuuki Hanada, Akinori Nishi
2. 発表標題 Dopamine D1 receptors in the dentate gyrus amplify therapeutic action of SSRI.
3. 学会等名 6th Congress of AsCNP (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 T. SHUTO, M. KUROIWA, N. SOTOGAKU, Y. KAWAHARA, Y. OHNISHI, Y. HANADA, A. NISHI
2. 発表標題 Dopamine D1 receptor activation in the dentate gyrus enhances antidepressant effects of an SSRI, fluoxetine in a mouse model of depression
3. 学会等名 The 48th Annual Meeting of the Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2018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
研究分担者	西 昭徳 (Nishi Akinori) (50228144)	久留米大学・医学部・教授 (37104)	
研究分担者	外角 直樹 (Sotogaku Naoki) (60368884)	久留米大学・医学部・講師 (37104)	
研究分担者	黒岩 真帆美 (Kuroiwa Mahomi) (20585690)	久留米大学・医学部・助教 (37104)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------