

令和 6 年 7 月 2 日現在

機関番号：84434

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K11387

研究課題名(和文) 運動による抗うつ効果：内因性セロトニン3受容体アゴニストの関与について

研究課題名(英文) The antidepressant effects of exercise: The role of endogenous serotonin type 3 receptor agonists

研究代表者

中村 雪子 (Nakamura, Yukiko)

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪精神医療センター(こころの科学リサーチセンター)・こころの科学リサーチセンター・プロジェクトチームリーダー

研究者番号：90548083

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：我々の検討により、SSRIによる抗うつ効果は5-HT_{1A}受容体を介するが、一方運動による抗うつ効果は5-HT₃受容体を介することが明らかとなっている。運動によってセロトニンが増加するが、なぜ運動による抗うつ効果が5-HT_{1A}でなく5-HT₃受容体を介するのか不明であった。我々は内因性物質Xを見出し、この内因性物質Xが5-HT₃受容体のアゴニストであること、内因性物質Xの存在下では5-HT₃受容体が開かない低濃度のセロトニンでも5-HT₃受容体が活性化すること、抗うつ効果を発揮することなどを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

特に運動は一般的な抗うつ薬などが効かない難治性うつ病に対しても効果があり、副作用の少ないことが知られている。しかし適切な運動をすること、そして運動を維持して行うことは難しい。そこで運動の抗うつ効果を模倣できるような効果的な抗うつ薬の開発が望まれている。我々は、内因性物質Xを見出し、これが運動による抗うつ効果に必須な5-HT₃受容体を活性化することを見出した。本研究の結果は、内因性物質Xに注目した難治性うつ病に対する創薬の開発に繋がると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Our investigation has revealed that the antidepressant effects of SSRIs are mediated through the 5-HT_{1A} receptors, whereas the antidepressant effects of exercise are mediated through the 5-HT₃ receptors. Although serotonin levels increase with exercise, it was unclear why the antidepressant effects of exercise are mediated through the 5-HT₃ receptors instead of the 5-HT_{1A} receptors. We discovered an endogenous substance, X, and found that this substance acts as an agonist for the 5-HT₃ receptors. It was also found that, in the presence of this endogenous substance X, even low concentrations of serotonin, which would not normally activate the 5-HT₃ receptors, can activate these receptors and produce antidepressant effects.

研究分野：神経科学

キーワード：抗うつ薬 セロトニン 運動 セロトニン3受容体 難治性うつ病 内因性物質

1. 研究開始当初の背景

運動には、海馬での神経新生、抗うつ効果、学習能力の増強などの非常に有益な効果があることが報告されてきた。近年我々は、セロトニン 3 受容体(5-HT₃ 受容体)が海馬に豊富に発現し (Koyama et al. Scientific Reports)、運動によって引き起こされる海馬での神経新生や抗うつ効果に必須であることを明らかにした (Kondo, Nakamura et al. Molecular Psychiatry 2015)。さらに、このメカニズムには IGF-1(Insulin like growth factor-1)が関与していることを明らかにした (Kondo, Koyama, Nakamura et al. Molecular Psychiatry 2018)。つまり、運動 5-HT₃ 受容体活性化 IGF-1 分泌 神経新生 抗うつ効果という流れが明らかとなった。

運動によって脳内セロトニン濃度が上昇するが、セロトニン受容体が複数ある中、イオンチャネル型でセロトニンに対する親和性が他のセロトニン受容体よりも低い 5-HT₃ 受容体がなぜ運動による抗うつ効果に関与するのかについては全く不明であった。

2. 研究の目的

運動によって 5-HT₃ 受容体が活性化されるメカニズムを明らかにすることが目的である。

3. 研究の方法

アフリカツメガエルの卵母細胞に 5-HT₃ 受容体を発現させ、複数の因子が含まれているライブラリーを用いて、5-HT₃ 受容体を活性化するまたは応答を増強する因子をスクリーニングした。そこで見出した因子 X の存在下で 5-HT₃ 受容体の応答にどのように影響を与えるかについて、two-electrode voltage clamp によって電気生理学的に検討を行った。因子 X が脳内セロトニン濃度に与える影響について、マイクロダイアリシスを使用し検討し、さらに因子 X の抗うつ効果について、強制水泳試験や新奇環境摂食抑制試験などによりマウスを用いて検討を行った。

4. 研究成果

スクリーニングより同定した 5-HT₃ 受容体のアゴニスト因子 X が運動やストレスで増加するかについて、海馬にプローブを挿入しマイクロダイアリシスにより因子 X の下流の因子 Y の動態を検討した (図 1)。その結果、運動やストレスを伴う強制水泳 2 時間後に下流の因子 Y が海馬で有意に増加することが明らかとなった。次に因子 X の抗うつ効果について、強制水泳試験や新奇環境摂食抑制試験により検討を行った結果、因子 X に抗うつ作用があることが明らかとなった (図 2)。これらのことから因子 X

が内因性の抗うつ物質であることが明らかとなったが、どのように抗うつ効果を発揮しているのか不明である。そこで内因性 X を投与し、脳海馬のセロトニン、ドーパミン、ノルアドレナリンの挙動をマイクロダイアリシスで検討した (図 3)。その結果、因子 X を投与することで、脳内セロトニン濃度が

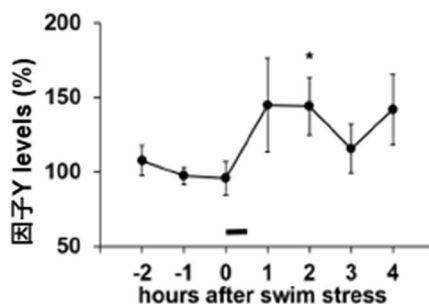


図 1 強制水泳により因子 Y の放出量が増加する

増加することが明らかとなった。つまり、因子 X は 5-HT₃ 受容体アゴニストになるだけでなく、セロトニン自体の濃度を増加する作用があることが明らかとなった。

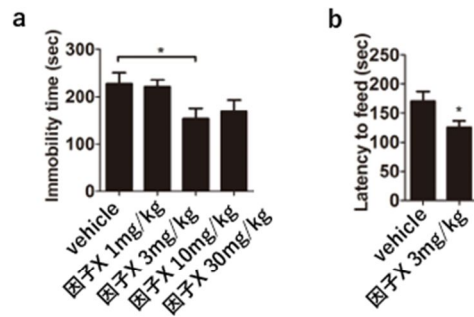


図2 (a) 強制水泳試験。 (b) 新奇環境摂食抑制試験

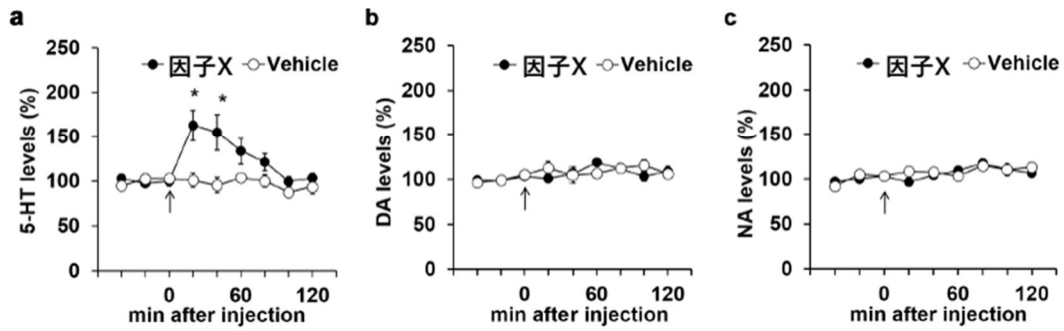


図3 因子X投与により、脳内セロトニンの分泌量が増加する

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Usui Noriyoshi, Matsumoto-Miyai Kazumasa, Koyama Yoshihisa, Kobayashi Yuki, Nakamura Yukiko, Kobayashi Hikaru, Shimada Shoichi	4. 巻 13
2. 論文標題 Social Communication of Maternal Immune Activation-Affected Offspring Is Improved by Si-Based Hydrogen-Producing Agent	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 872302
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fpsy.2022.872302	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 Nakamura Yukiko, Sumi Takuya, Mitani Osamu, Okamoto Takashi, Kubo Erika, Masui Kuniharu, Kondo Makoto, Koyama Yoshihisa, Usui Noriyoshi, Shimada Shoichi	4. 巻 622
2. 論文標題 SR 57227A, a serotonin type-3 receptor agonist, as a candidate analgesic agent targeting nociceptive pain	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 143 ~ 148
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2022.07.027	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 中村 雪子、島田 昌一	4. 巻 72
2. 論文標題 特集 産婦人科漢方医学-基礎と臨床のエビデンス- 基礎研究における漢方エビデンス 3.脳に対する抑肝散の効果	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 産婦人科の実際	6. 最初と最後の頁 237 ~ 242
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18888/sp.0000002485	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 認知症リスク評価方法及び認知症リスク評価システム	発明者 稲垣、岡本、清水、 藤本、島田昌一、山 本雪子、白井	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2023-025639	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	島田 昌一 (Shimada Shoichi) (20216063)	大阪大学・大学院医学系研究科・教授 (14401)	
研究分担者	小山 佳久 (Koyama Yoshihisa) (40397667)	大阪大学・大学院医学系研究科・助教 (14401)	
研究分担者	近藤 誠 (Kondo Makoto) (50633012)	大阪市立大学・大学院医学研究科・教授 (24402)	

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