

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592484

研究課題名(和文)前庭神経系の可塑性における抗うつ薬の役割に関する研究

研究課題名(英文)Antidepressant and vestibular plasticity

研究代表者

下郡 博明 (SHIMOGORI, Hiroaki)

山口大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：70226273

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円、(間接経費) 540,000円

研究成果の概要(和文)：モルモットへの抗うつ薬慢性投与が前庭神経系に及ぼす影響を検討した。免疫組織学的に海馬ではCREB活性化を認めたが前庭神経節、前庭神経核では認めなかった。BDNF mRNAを定量比較した。海馬では有意にBDNF mRNAが増加したが、前庭神経核、前庭神経節では有意な増加は認めなかった。一側末梢前庭障害後24時間では抗うつ薬慢性投与群障害側の前庭神経節で、BDNF mRNA、trkB mRNA量が、抗うつ薬非投与群非障害側の前庭神経節よりも増加していた。また、抗うつ薬慢性投与群障害側の前庭神経核で、BDNF mRNA量が、抗うつ薬非投与群非障害側の前庭神経核よりも増加していた。

研究成果の概要(英文)：We investigated the effects of chronic application of antidepressant on the vestibular system in guinea pigs. In the hippocampal region, phosphorylated CREB-like immunoreactivities were observed, while, in the vestibular system, no immunoreactivities were found. We evaluated BDNF mRNA. In the hippocampal region, not in the vestibular system, BDNF mRNA level was statistically higher in the antidepressant group than that in the non-antidepressant group. Twenty-four hours after right lateral semicircular canal transection, we investigated BDNF and trkB mRNA in the vestibular system. In the vestibular ganglion cells, BDNF mRNA and trkB mRNA levels of the lesioned side in the antidepressant group were statistically higher than that of the intact side in the non-antidepressant group. In the vestibular nuclei, BDNF mRNA level of the lesioned side in the antidepressant group was statistically higher than that of the intact side in the non-antidepressant group.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：前庭神経系 抗うつ薬 CREB BDNF trkB

### 1. 研究開始当初の背景

末梢前庭機能が喪失した場合、中枢の代償により見かけのふらつきは消失する。それには深部知覚や視覚が大きく寄与しているが、自転車運転、暗闇での歩行時など、視覚、深部知覚入力が増加するとふらつきが顕在化する。2007年に超高齢社会となった我が国において、今後さらに高齢化が進み、その結果生じる視力低下に伴う視覚入力の減少、体性覚の低下による深部知覚入力の減少は、前庭機能喪失者のふらつきを増強させ、著しくQOLを損ねることは想像に難くない。やはり、可能な限り末梢前庭機能を回復させることは重要である。抗うつ薬は、脳内転写因子の一つである CREB のリン酸化を促進することで神経の可塑性に寄与するといわれている。抗うつ薬の慢性投与は海馬において CREB の活性化をきたすことにより BDNF、そのレセプターである trkB を活性化することがわかっている。本現象の海馬における神経新生が抗うつ薬の作用機序とも言われている。研究代表者は前庭障害時に前庭神経系の一次ニューロンである前庭神経節細胞に CREB のリン酸化が生じることを確認した。本現象を海馬以外の神経系にも応用することが可能であれば、種々の疾患に対しての新しい治療法の開発につながる可能性を考えた。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、抗うつ薬を用いてより安全に前庭神経系の可塑性を促進することで、高齢者のふらつき軽減に結びつく治療法を開発すること、そのために、抗うつ薬の慢性投与が前庭神経系に及ぼす影響を検討することである。

### 3. 研究の方法

(1)両鼓膜正常、Preyer 反射正常な生後7週、体重約 400 グラム前後のハートレイ系白色モルモット(雄)を用いて、抗うつ薬の慢性投与による海馬、前庭神経系での CREB の活性化の有無を免疫組織学的に検討した。

用いた抗うつ薬はミルナシبرانである。ミルナシبرانは、抗うつ薬の作用としては弱い使いやすい薬剤といわれている。実際臨床での使用法としては、1日 25 mg を初期用量とし、1日 100 mg まで漸増可能である。この極量はモルモットに換算すると 9.2 mg/kg となる。まず安全性確認のため、ヒトに対するミルナシبرانの極量の 2 ~ 3 倍量を連日腹腔内投与し、前庭眼反射に与える影響を観察した。前庭眼反射の観察には振り様回転検査を用いた。振り様回転検査の条件は 0.1 Hz で最大角速度 60°/sec である。この条件での振り様回転検査は、我々が所有する回転器で安定的に検査が可能な条件であり、これ以上の強い刺激であればモルモットの体動により得られるデータに誤差が生じることが分かっている。本検査の結果、高用量のミルナシبران投与でも、モルモットの前庭眼反射への影響は認めず、また行動学的にも痙攣などの異常をきたさないことが分

かった。

図 1



図 1 は高用量ミルナシبران連日投与 5 日に施行した振り様回転検査の結果である。前庭眼反射がきれいに観察されている。次にミルナシبرانをヒトに対して通常使用する量として 3 群(1日投与量が 25mg 錠の 1/2 錠量、1 錠量、2 錠量に相当する 3 群)を作成し、30 日間連日腹腔内投与を行った。その後、海馬領域、前庭神経節、前庭神経核を摘出して抗リン酸化 CREB 抗体を用いて免疫染色を行い、DAB で発色させて光学顕微鏡下に検討した。

(2)前述と同様のハートレイ系白色モルモットを用いて、抗うつ薬の慢性投与を行った。CREB のリン酸化によって活性化されるといわれている BDNF が、実際に増加しているかどうかを摘出組織から mRNA を抽出して RT-PCR を用いて内部コントロールである GAPDH と BDNF とを比較検討することで半定量化した。

用いた抗うつ薬は塩酸セルトラリンである。ミルナシبرانから塩酸セルトラリンへ変更した理由は、最近の精神科領域では塩酸セルトラリンが頻用されており、副作用が少なくその効果のほども高く評価されていることに基づくものである。塩酸セルトラリンのヒトへの極量はミルナシبرانと同量であり、本剤の使用法は単回投与である。また、全身投与の方法として、このたびは腹腔内投与ではなく塩酸セルトラリン含有飼料(日本クレア社)を作成して用いた。なお、塩酸セルトラリンの量は、通常人に投与可能な量をモルモットに換算してモルモットの 1 日飼料摂取量でその量が摂取できるように調整した(0.01%)。

抗うつ薬含有飼料、あるいは通常飼料を 1 ヶ月摂取させたモルモットの海馬、前庭神経核、前庭神経節を摘出し、各々 mRNA を抽出した。RT-PCR を行い定量化して抗うつ薬慢性摂取の有無に対する mRNA 量変化の有無を検討した。

(3)前述と同様のハートレイ系白色モルモットに対して、抗うつ薬の慢性投与を行った後に、一側末梢前庭障害を加え、障害後の海馬、前庭神経系での BDNF、そのレセプターである trkB の mRNA の変化を RT-PCR にて検討した。このたびは、CREB のリン酸化が BDNF とともに trkB の mRNA も up-regulate するという報告に基づき、trkB も検討項目に加えた。

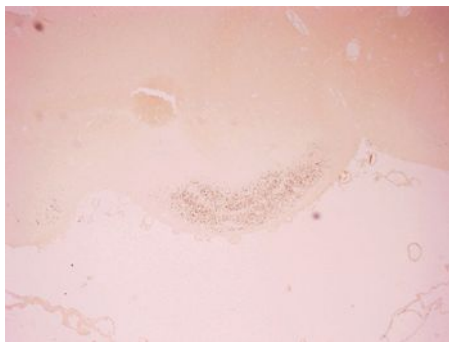
用いた抗うつ薬は塩酸セルトラリンである。前述と同様の条件で薬剤含有飼料摂取群、通常飼料摂取群を作成した。1 ヶ月摂取させ

た後、右側の外側半規管を切断することで急性一側性末梢前庭障害を作成した。障害後 24 時間でモルモットの海馬、前庭神経核、前庭神経節を摘出し、各々 mRNA を抽出した。RT-PCR を行い、BDNF、trkB mRNA を半定量化して障害前後・抗うつ薬慢性摂取の有無に対する mRNA 量の変化を検討した。

#### 4. 研究成果

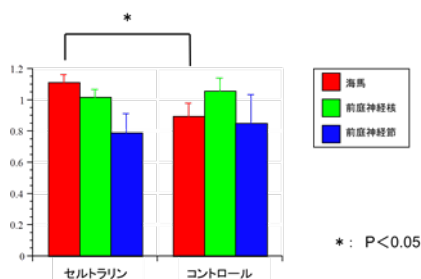
(1)海馬領域ではリン酸化 CREB を同定できた(図 2)が前庭神経節、前庭神経核では同定できなかった。モルモットに対しても抗うつ薬慢性投与が海馬領域に CREB の活性化を誘導することを確認できたことは特筆すべき点であった。しかし、ミルナシプラン以外の抗うつ薬が適切なのか、免疫染色の感度で十分なのか、今後の課題であると考えた。

図 2



(2)タンパクレベルでの同定は感度の問題もあるため、mRNA を抽出して RT-PCR で検討した。海馬領域では、塩酸セルトラリン含有飼料を慢性摂取することで有意に BDNF mRNA が増加した(図 3)。前庭神経核、前庭神経節においては、通常飼料摂取モルモットでも BDNF mRNA は認められたが、塩酸セルトラリン含有飼料摂取によって有意に増加することは見られなかった。

図 3

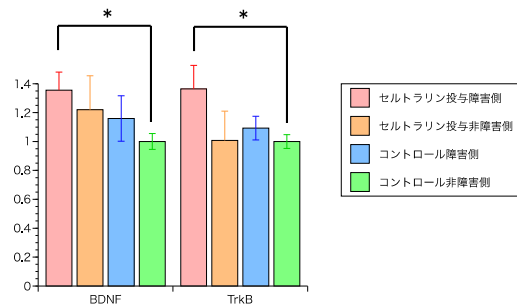


この度の研究では成熟モルモットのの前庭神経核、前庭神経節において BDNF mRNA を認められたことは意義がある。前庭神経系の発達に必要な BDNF が成熟後もメッセージレベルでは存在していることは、前庭神経系が障害を受けた際には有効に作用する可能性があると考えた。

(3)障害後 24 時間では抗うつ薬慢性投与動物の障害側のの前庭神経節において、BDNF mRNA、trkB mRNA 量が、抗うつ薬非投与動物の非障

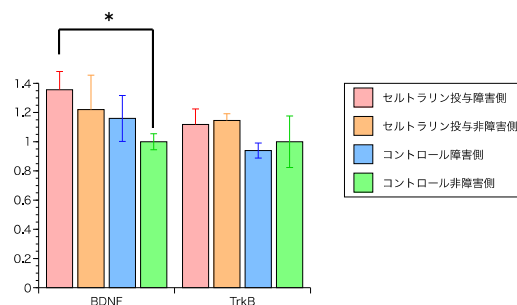
害側のの前庭神経節のそれよりも増加していた(図 4)。

図 4



また、抗うつ薬慢性投与動物の障害側のの前庭神経核において、BDNF mRNA 量が、抗うつ薬非投与動物の非障害側のの前庭神経核のそれよりも増加していた(図 5)。

図 5



以上の結果から、抗うつ薬慢性投与により、前庭障害時には BDNF、およびそのレセプターである trkB がより効率的に増加して障害軽減、あるいは障害からの回復に寄与する可能性が示唆された。抗うつ薬を常用する点では種々の問題があるが、抗うつ薬内服によって、うつ病以外の平衡機能障害に対する有効性が示されたことは世界初であり、インパクトは大きい。

#### 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 0 件)

[学会発表](計 5 件)

Hiroaki Shimogori: Effects of antidepressant on the vestibular system. 2014 ARO MidWinter Meeting, 2014.2/22-26, Manchester Grand Hyatt Hotel (San Diego, USA).

下郡博明: 抗うつ薬全身投与が前庭神経系に与える影響 - 第 3 報. 第 72 回日本めまい平衡医学会, 2013.11/13-15, 大阪国際交流センター(大阪).

下郡博明: 抗うつ薬とめまい. 山口県

めまい・難聴治療研究会. 2013.2/23, ホテルニュータナカ(山口).

下郡博明: 抗うつ薬全身投与が前庭神経系に与える影響 - 第2報. 第71回日本めまい平衡医学会, 2012.11/28-30, 学術総合センター(東京).

下郡博明: 抗うつ薬全身投与が前庭神経系に与える影響. 第70回日本めまい平衡医学会, 2011.11/16-18, ホテルニューオータニ幕張(千葉).

〔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: なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

下郡 博明 (SHIMOGORI, Hiroaki)  
山口大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号: 70226273

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし