

抗うつ・抗不安作用をもたらす新たなセロトニン神経基盤の解明と新薬開発への応用

河合洋幸, 近藤 誠

大阪公立大学大学院医学研究科 脳神経機能形態学分野

【研究の背景】

セロトニン調節薬は臨床で繁用されており、セロトニンの生理的機能を精査することはより良い臨床応用につながる。

【目 的】

本研究では、光遺伝学的手法を用いた縫線核セロトニン神経の活動調節や、薬理学的手法及び免疫組織化学を用いた関連分子の情動行動における機能の解析を行い、マウス脳における情動制御機構を解明する。

【方 法】

不安様行動の評価にはオープンフィールド試験及び高架式十字迷路試験を用いた。オープンフィールドの中央区画に滞在する時間を解析し、滞在時間の増減を不安様行動増減の指標とした。高架式十字迷路試験においてはオープンアームに滞在する時間を解析し、滞在時間の増減を不安様行動増減の指標とした。うつ様行動の評価には尾懸垂試験及び強制水泳試験を用いた。尾懸垂試験及び強制水泳試験においては無動時間の増減をうつ様行動増減の指標とした。

【結 果】

縫線核セロトニン神経の活動操作は上記試験の一部においては影響を及ぼさず、統計上有意な差を示さなかった一方で、一部の行動試験においては神経の活動操作によって変化が観察され、さらに統計上有意な差も確認された。また、遺伝子改変マウスを用いた検討では、いずれにおいても行動変化は確認できなかった。次に、セロトニン関連分子に作用する薬剤を投与し、行動への影響を解析した。結果として、薬剤投与は一部の行動試験においては統計上有意な変化が観察された。また、各種の遺伝子改変マウスに対しても、薬剤投与による試験を行い、行動変化の解析を行った。

【考 察】

縫線核セロトニン神経の活動変動は、不安様行動またはうつ様行動の変化を解析する上記試験において有用な作用を持つことが明らかとなった。遺伝子改変マウスを用いた検討もを行い、縫線核セロトニン神経の活動変動は、特定分子が関与し、有用な作用を発揮することが示唆された。また、セロトニン関連分子に作用する薬剤投与は、不安様行動またはうつ様行動の変化を解析する上記試験において有用な作用があることが示された。遺伝子改変マウスを用いた解析結果から、特定分子が神経細胞の活動変動に重要であり、この作用の発揮に寄与していると考えられた。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究成果は、既存薬とは異なる機序の新規精神疾患治療薬の開発に役立つと考えられる。