うつ病治療薬はグリア細胞に作用して治療効果を発揮することを発見

山梨大学医学部薬理学講座 小泉修一教授及び木下真直医員らの研究グループは、うつ病治療薬が、神経細胞以外の新しい標的細胞「アストロサイト」に作用して治療効果を発揮することを発見しました。

これまで、うつ病治療薬として頻用されている選択的セロトニン再取り込み阻害薬[1]は、神経細胞に作用してその治療効果を発揮すると当たり前のように信じられてきました。しかし、今回マウスを使った実験により、うつ病治療薬がグリア細胞「アストロサイト[2]」に作用して、その治療効果を発揮することを示しました。また、アストロサイトに作用した後、抗うつ効果が発揮される分子メカニズムも明らかにしました。本研究により、不明点が多かったうつ病治療薬の新たな作用メカニズムと、さらにうつ病の原因におけるアストロサイトの役割が明らかになりました。グリア細胞を標的とした、新しいうつ病治療薬の開発が期待されます。

本研究成果は、Cell と Lancet の共同出版誌である EBioMedicine 誌に掲載されました。

今回、研究チームは、代表的なうつ病治療薬である SSRI のうち、フルオキセチンを用いて、アストロサイトに及ぼす影響を、マウスを用いた実験により詳細に解析しました。フルオキセチンはアストロサイトに作用すると、VNUT[4]と呼ばれる輸送体を介した機序により ATP[5]の細胞外への放出を促進しました。ATP やその分解産物であるアデノシン[6]は、さらにアストロサイトの ATP 受容体[7]やアデノシン受容体[8]に作用することで、BDNF[9]の発現を亢進させました。BDNF は神経の伸張、傷害からの修復、神経新生作用を有し、うつ病病態において障害された神経細胞を修復することでうつ病治療効果に繋がることが知られています。実際にアストロサイトからの ATP 放出を遺伝的に阻害したマウスでは、フロキセチン投与後にみられるアストロサイトの BDNF 産生が消失し、フルオキセチンのうつ病治療効果が減弱しており、逆にアストロサイトからの ATP 放出を遺伝的に増幅させたマウスではうつ病治療効果が高まっていました。他のうつ病治療薬でも、同様の作用が認められたことから、今回認められた作用はフルオキセチンだけに特徴的なものではなく、抗うつ薬にある程度共通した性質であることが示唆されました。

これまで神経細胞への作用のみで説明づけられていた選択的セロトニン再取り込み阻害薬が、実は神経組織の支持細胞であるアストロサイトにも作用しており、アストロサイトでの BDNF 産生機構が、既存のうつ病治療薬における、今まで知られていなかった作用機序と

して重要であることを解明しました。

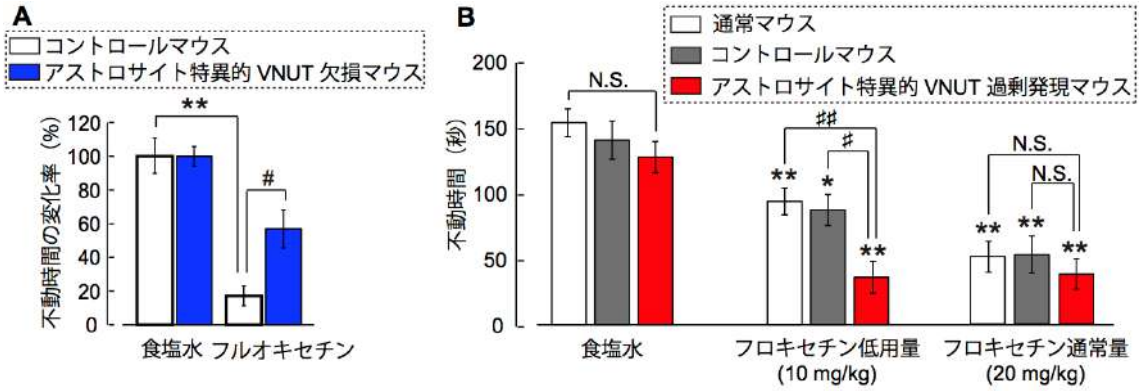

図１　フルオキセチンの抗うつ効果は、アストロサイトにおける VNUT 発現に相関する

選択的セロトニン再取り込み阻害薬（フルオキセチン）を慢性投与したマウスの抗うつ効果を行動実験により計測したもの。不動時間が短いほど、抗うつ効果が高い。

A. アストロサイト特異的に VNUT を欠損したマウスでは、フルオキセチンによる抗うつ効果が減弱していた。

B. アストロサイト特異的に VNUT 発現を増幅したマウスでは、低用量のフルオキセチンでも高い抗うつ効果を示した。

このことから、フルオキセチンによる抗うつ効果は、アストロサイトにおける VNUT 発現と相関し、抗うつ効果におけるアストロサイトの重要性が示唆された。

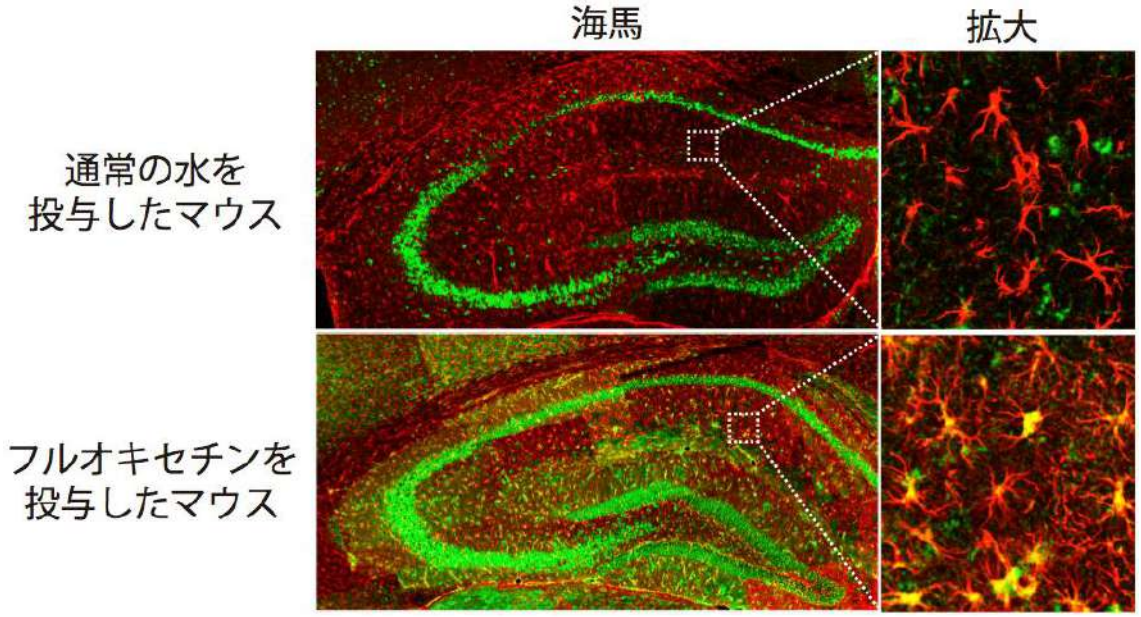

図２　フルオキセチンを慢性投与したマウスの海馬におけるアストロサイトは、BDNF を強く発現する

水、フルオキセチンを慢性投与後に、海馬組織を緑：BDNF、赤：アストロサイトマーカー

（GFAP）で染色した。
通常の水を投与したマウスの海馬では、BDNF は神経細胞層に帯状に発現しているが、アストロサイトには発現していない（上）。
一方、フルオキセチンを投与したマウスの海馬では神経細胞層での BDNF 発現も上昇しているが、赤色で染色されたアストロサイトでも強く BDNF を発現しているのが確認された（下）。

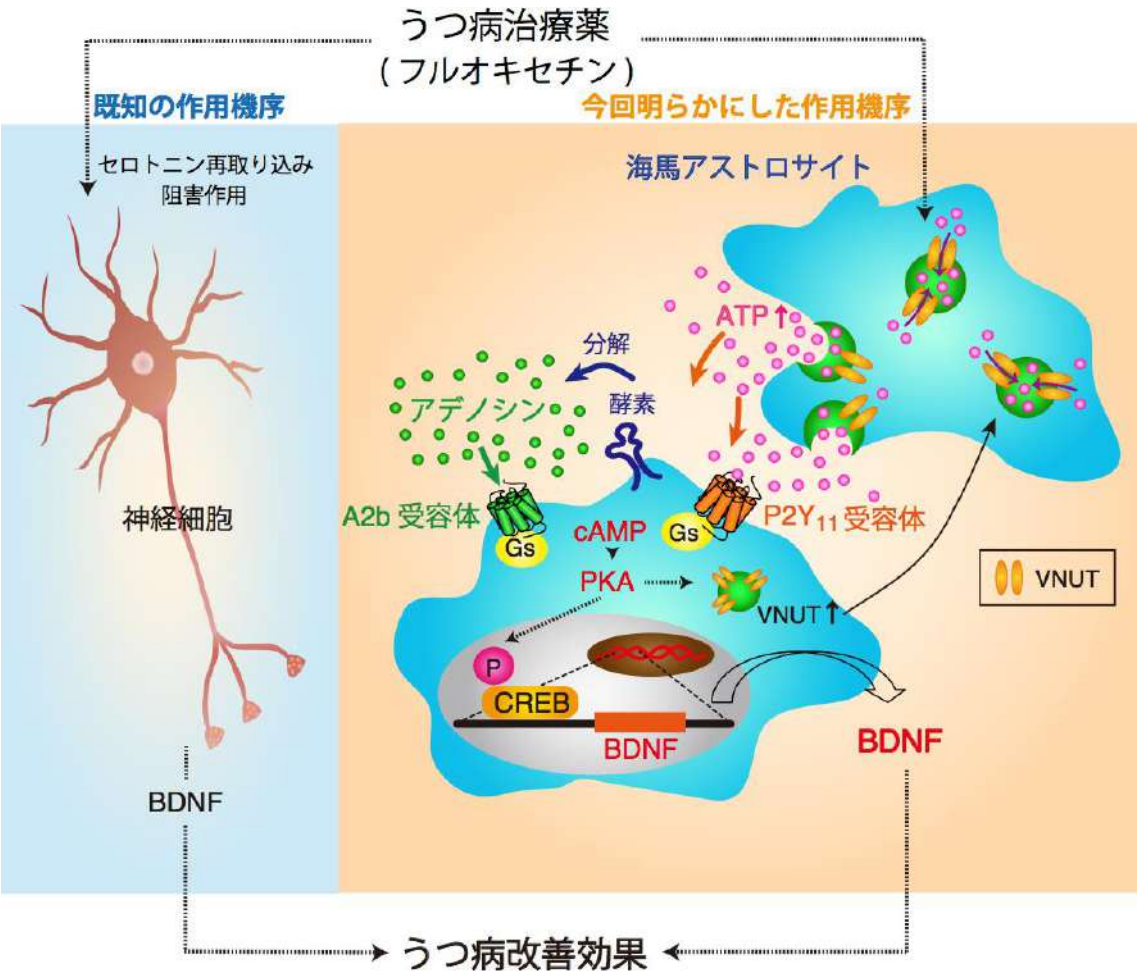

図 3　本研究内容の模式図

選択的セロトニン再取り込み阻害薬の薬理機序としてはこれまで、神経細胞におけるセロトニン再取り込み阻害作用による神経細胞からの BDNF 発現がうつ病治療効果をもたらすと想定されていました（左）。
　この研究により、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（フルオキセチン）はアストロサイトにも作用することで、VNUT と呼ばれる小胞輸送体を用いた ATP 放出を誘導し、ATP とその分解産物であるアデノシンがそれぞれ P2Y11 受容体、A2b 受容体に作用することで、cAMP、PKA を介した CREB リン酸化（転写因子活性化）の機序により、BDNF の産生が

誘導され、うつ病改善効果を示していることが解明されました。