The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | 環境要因誘発うつ病モデルマウスを用いた代謝型グルタミン酸2/3受容体の創薬的意義に関する研究 |
| Author(s) | 矢野, 耕史 |
| Citation | 大阪大学, 2012, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/59410 |
| rights | |
| Note | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【15】

| | |
|---|---|
| 氏　　名 | 矢　野　耕　史（やの　こうじ） |
| 博士の専攻分野の名称 | 博　士（薬学） |
| 学　位　記　番　号 | 第　２５１７４　号 |
| 学位授与年月日 | 平成 24 年 3 月 22 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第４条第１項該当<br>薬学研究科応用医療薬科学専攻 |
| 学　位　論　文　名 | **環境要因誘発うつ病モデルマウスを用いた代謝型グルタミン酸 2/3 受容体の創薬的意義に関する研究** |
| 論文審査委員 | （主査）<br>教　授　松田　敏夫<br>（副査）<br>教　授　八木　清仁　　教　授　藤尾　　慈　　教　授　橋本　　均 |

## 論　文　内　容　の　要　旨

うつ病は気分障害、意欲・行動障害、思考の障害等の症状を主とし、自殺企図の高い精神疾患の一つである。本邦における現在のうつ病治療では、選択的セロトニン（5-HT）再取り込み阻害薬（SSRI）や 5-HT/ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）が第一選択薬とされている。しかし、いずれの抗うつ薬においても初回治療時に 30−50%の患者で薬物非感受性（治療抵抗性うつ病）が認められ、新たな作用点を有する治療薬の開発が望まれている。このような中で近年、グルタミン酸受容体の中でグルタミン酸神経伝達の調節的役割を担う代謝型グルタミン酸受容体（metabotropic glutamate receptor：mGluR）のグループⅡに属する mGluR2/3 のうつ病態における関与が注目されている。前臨床研究において mGluR2/3 拮抗薬が抗うつ様作用を示すことが見出されており、また臨床研究において大うつ病患者の前頭葉で mGluR2/3 発現が増加していることが報告されている。しかし、前臨床レベルで報告されている mGluR2/3 拮抗薬の抗うつ様作用は、既存の抗うつ薬に反応を示す正常動物を用いた試験系での検討に限定されており、よりヒトのうつ病態を反映した病態モデル動物での検討は全く行われていない。すなわち、うつ病態における mGluR2/3 の重要性は示唆されるものの、本受容体の創薬的意義は明らかではない。そこで本研究では、mGluR2/3 の創薬的意義を明らかにする目的で、うつ病素因における環境因子の影響を加味した病態モデル動物を用い、mGluR2/3 拮抗薬 LY341495 の抗うつ様作用とその神経化学的基盤について検討を行った。

長期的あるいは過度なストレスは、視床下部－下垂体－副腎皮質系（hypothalamic-pituitary-adrenal axis：HPA 系）の過活動を引き起こすこと、また HPA 系機能異常がうつ病などの精神疾患発症に一部関わっていることが示されている。そこで、精神疾患における発達因子や環境因子の重要性を考慮したモデルとして長期隔離飼育マウスを、また HPA 系の過活動状態を人為的に誘発させたモデルとしてコルチコステロン慢性投与マウスを作製した。強制水泳試験および尾懸垂試験による行動解析の結果、両マウスともに無動時間の延長（うつ様行動）を示した。HPA 系機能に関しては、コルチコステロン慢性投与マウスにおいて、ストレス負荷による血漿コルチコステロン分泌の抑制、デキサメタゾン反応性の消失、大脳皮質グルココルチコイド受容体発現減少といった機能異常が認められたが、長期隔離飼育マウスでは HPA 系機能は正常であった。また、既存の抗うつ薬であるデシプラミン（三環系抗うつ薬）とフルオキセチン（SSRI）の反応性について強制水泳試験により検討したところ、長期隔離飼育マウスでは両薬物による抗うつ様作用が見られたが、コルチコステロン慢性投与マウスでは効果が認められなかった。臨床研究において、治療抵抗性うつ病態に HPA 系の異常が関与しているとの報告がなされていることから、コルチコステロン慢性投与マウスが一部難治性うつ症状を反映している可能性が考えられた。以上の成績から、長期隔離飼育マウスおよびコルチコステロン慢性投与マウスがうつ様行動を示す一方で、HPA 系機能や既存の抗うつ薬に対する反応性については異なるタイプの病態モデル動物として有用であることが示された。

mGluR2/3 拮抗薬 LY341495 の作用について強制水泳試験により検討したところ、LY341495 はいずれのモデルマウスに対しても用量依存的な抗うつ様作用を示した。次に、両マウスのグルタミン酸神経機能解析を行った。*In vitro* オートラジオグラフィー法による脳 mGluR2/3 結合能解析の結果、長期隔離飼育マウスでは、前頭前野、大脳皮質Ⅰ−Ⅲ層、海馬分子層において mGluR2/3 結合能が増加しており、さらに海馬膜分画を用いた解析から、mGluR2/3 発現自体が増加していることを見出した。一方で、コルチコステロン慢性投与マウスでは mGluR2/3 結合能に変化は認められなかった。*In vivo* 脳微小透析法による検討では、両マウスともに大脳皮質のグルタミン酸基礎遊離量および脱分極刺激時のグルタミン酸遊離応答性に対照群と差は認められず、大脳皮質グルタミン酸神経伝達について、少なくとも遊離量においては、異常は生じていないことが示された。以上の成績から、長期隔離飼育マウスおよびコルチコステロン慢性投与マウスに対して mGluR2/3 拮抗薬は抗うつ様作用を示すが、本作用は mGluR2/3 発現やグルタミン酸神経伝達機能の変化の有無に関わらず認められることが示された。このことから、mGluR2/3 拮抗薬の抗うつ様作用にはグルタミン酸神経機能調節以外の作用が関与している可能性が示された。

これまでに、慢性的にストレスを負荷したラットにおいて、ストレス負荷時の大脳皮質ドパミン（DA）遊離が増強していること、精神病性うつ病患者において中枢 DA 神経機能の亢進が見られることが報告されている。そこで、モノアミン神経系の観点から神経化学

的検討を行った。その結果、長期隔離飼育マウスおよびコルチコステロン慢性投与マウスともに、大脳皮質において脱分極刺激に対する DA 遊離応答性が有意に増強しており、本変化に対し LY341495 は有意な抑制作用を示した。以上の成績から、長期隔離飼育マウスおよびコルチコステロン慢性投与マウスでの大脳皮質 DA 神経機能の亢進と LY341495 による抑制作用が、両マウスのうつ様行動発現とその改善に関与している可能性が示された。

本研究では、長期隔離飼育マウスがうつ病患者での臨床報告と一致して mGluR2/3 発現増加を示すこと、およびコルチコステロン慢性投与マウスが既存の抗うつ薬に抵抗性を示すことを明らかにした。そして、両モデルマウスに対し mGluR2/3 拮抗薬が抗うつ様作用を示すこと、またその作用機序として大脳皮質 DA 神経機能調節が関与している可能性を見出した。これらの成績は、mGluR2/3 拮抗薬が大脳皮質 DA 神経を一つの作用標的とすることを示す全く新しい知見であり、また mGluR2/3 が治療抵抗性うつ病の標的分子となる可能性を示しており、新規抗うつ薬の開発に貢献するものと考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

うつ病は気分障害、意欲・行動障害、思考の障害等の症状を主とし、自殺企図の高い精神疾患の一つである。本邦における現在のうつ病治療では、選択的セロトニン（5-HT）再取り込み阻害薬（SSRI）や5-HT/ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）が第一選択薬とされている。しかし、いずれの抗うつ薬においても初回治療時に30−50%の患者で薬物非感受性（治療抵抗性うつ病）が認められ、新たな作用点を有する治療薬の開発が望まれている。このような中で近年、グルタミン酸受容体の中でグルタミン酸神経伝達の調節的役割を担う代謝型グルタミン酸受容体（metabotropic glutamate receptor : mGluR）のグループⅡに属するmGluR2/3のうつ病態における関与が注目されている。前臨床研究においてmGluR2/3拮抗薬が抗うつ様作用を示すことが見出されており、また臨床研究において大うつ病患者の前頭葉でmGluR2/3発現が増加していることが報告されている。しかし、うつ病態におけるmGluR2/3の重要性は示唆されるものの、本受容体の創薬的意義は明らかではない。そこで本研究では、mGluR2/3の創薬的意義を明らかにする目的で、うつ病素因における環境因子の影響を加味した病態モデル動物を用い、mGluR2/3拮抗薬LY341495の抗うつ様作用とその神経化学的基盤について検討を行った。

その結果、長期隔離飼育マウスがうつ病患者での臨床報告と一致して mGluR2/3 発現増加を示すこと、およびコルチコステロン慢性投与マウスが既存の抗うつ薬に抵抗性を示すことを明らかにした。そして、両モデルマウスに対し mGluR2/3 拮抗薬が抗うつ様作用を示すこと、またその作用機序として大脳皮質 DA 神経機能調節が関与している可能性を見出した。これらの成績は、mGluR2/3 拮抗薬が大脳皮質 DA 神経を一つの作用標的とすることを示す新しい知見であり、また mGluR2/3 が治療抵抗性うつ病の標的分子となることを示しており、新規抗うつ薬の開発に貢献するものと考えられ、博士（薬学）の学位授与に充分値するものと評価できる。