

精神疾患の病態解明と新規治療法の開発に関する研究

研究者氏名：任 乾

所属機関名：千葉大学社会精神保健教育研究センター

要 旨：

覚せい剤の乱用はうつ症状などの精神障害を引き起こすことが知られているが、根本的な治療薬はない。これまでの多くの研究から、脳由来神経栄養因子 (BDNF: brain-derived neurotrophic factor) とその受容体 Tropomyosin-related kinase (TrkB) は、うつ病の病態及び抗うつ薬の治療メカニズムに関わっていることが報告されている。本研究では、覚せい剤の繰り返し投与後に観察されるうつ症状における BDNF-TrkB シグナルの役割を調べた。さらに、TrkB アンタゴニストである ANA-12 の抗うつ効果も検討した。実験には、C57BL/6 雄性マウスに覚せい剤 (3mg/kg, S.C.) を 1 日 1 回 5 日間投与した、最終投与 3 日後から 2 週間まで、尾懸垂試験、強制水泳試験、シヨ糖飲水試験を用いて、うつ症状の評価を行った。また、Western blot を用いて、覚せい剤繰り返し投与後のマウス脳各部位 BDNF の発現量を測定した。覚せい剤を繰り返し投与したマウスでは、尾懸垂試験、強制水泳試験の無動時間が有意に延長し、シヨ糖飲水試験では有意に減少し、これらのマウスはうつ症状を呈した。このうつ症状は、覚せい剤最終投与 2 週間後でも観察された。また、覚せい剤繰り返し投与後のマウス脳の側坐核の BDNF の発現量が有意に増加することが判った。さらに、TrkB アンタゴニストの長期投与では、覚せい剤の繰り返し投与によるうつ症状を改善することも判った。本研究の結果より、覚せい剤の繰り返し投与は、うつ症状を引き起こし、これらのうつ症状には、脳の側坐核の BDNF-TrkB シグナルの亢進が関わっている可能性が判った。

Key Words: 薬物乱用、うつ病、BDNF、側坐核、methamphetamine

緒 言：

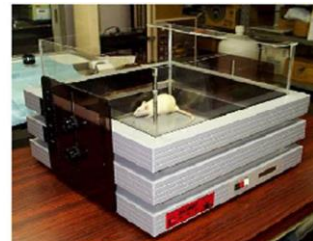
覚せい剤などの違法薬物の乱用による精神・神経障害は、日本だけではなく、中国でも大きな社会問題になっている。覚せい剤の長期使用による様々な精神障害が出現することが知られている、特に慢性の覚せい剤乱用患者は、うつ、不活発や不眠などの退薬症状を生じる報告が知られている。しかし、覚せい剤の長期使用に伴う精神神経障害及びうつ症状など退薬症状に関しては根本的な治療薬が無く。これまでの研究から、腹側被蓋野 (VTA) — 側坐核 (NAc) における BDNF-TrkB シグナルの亢進は、うつ病を引き起こすことが報告されている。しかし、覚せい剤投与による神経障害のメカニズムは未だ不明である。以上のことから、覚せい剤乱用による精神・神経障害への治療薬の開発が不可欠である。今回、研究者は、覚せい剤の長期使用後に観察されるうつ症状には、BDNF-TrkB シグナルに関わっているという仮説を立てた。現在覚せい剤の繰り返し

返し投与によって生じる行動異常及びうつ症状における BDNF-TrkB シグナルの役割を調べて、覚せい剤精神病の病態解明と新規治療法の開発について研究進んでいる。

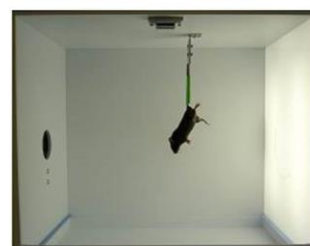
対象と方法:

本研究では、雄性 C57BL/6N マウスを用い、methamphetamine (METH, 3 mg/kg) を 1 日 1 回 5 日間投与し、右図に示す運動量測定 (Locomotion test, LMT)、尾懸垂試験 (Tail suspension test, TST)、強制水泳試験 (Force swimming test, FST) およびシヨ糖飲水試験 (Sucrose preference test, SPT) を用いて実施し、うつ症状を評価する。

また、覚せい剤投与後に、マウスの脳組織を取り、Western blot 方法で各部位 (側坐核、線条体、海馬、前頭皮質など) の BDNF の発現量を測定する。更に、覚せい剤を繰り返し投与したから 1 週間後に、TrkB アンタゴニスト ANA-12 及びアゴニスト 7,8-DHF を 2 週間連続投与し、覚せい剤の繰り返し投与によるうつ症状を改善するかどうかを検討する。



運動量測定



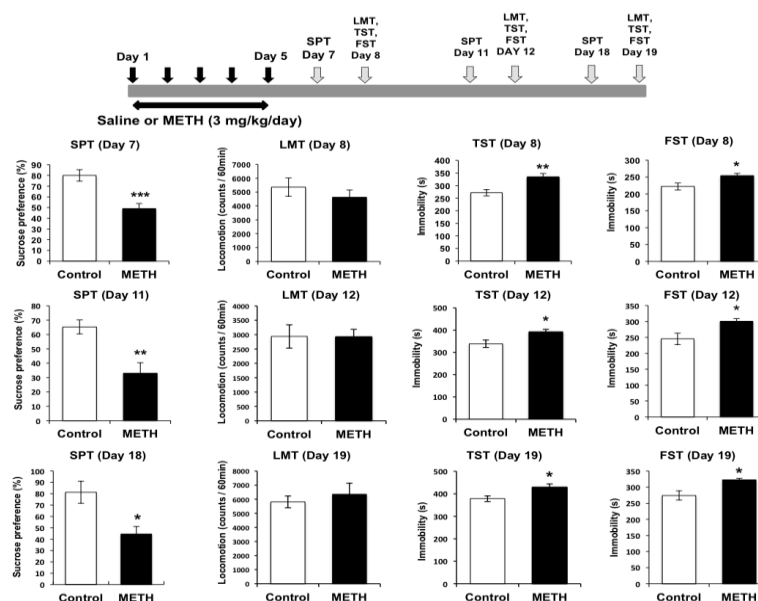
尾懸垂試験



強制水泳試験

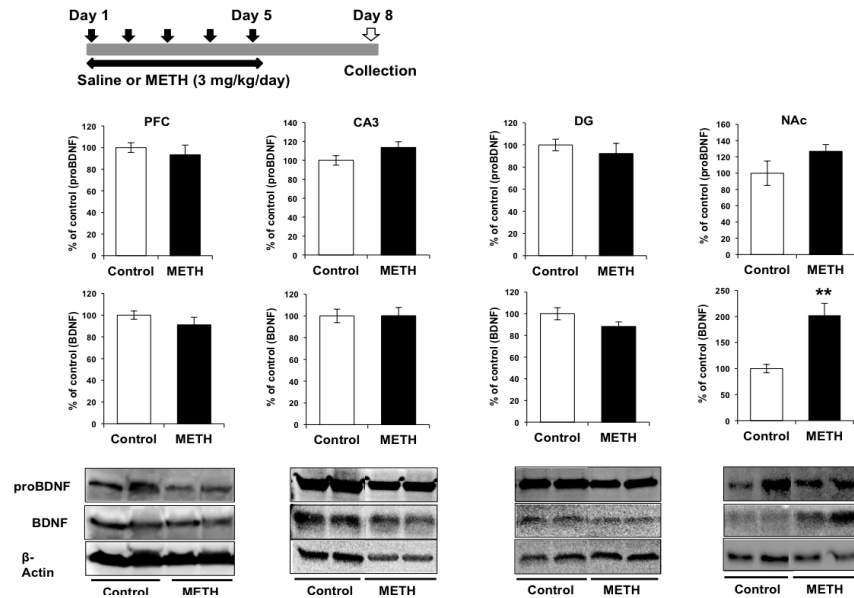
結果:

- 1) 雄性 C57BL/6N マウスに METH (3mg/kg) を 1 日 1 回 5 日間繰り返し投与した 2 日後から、シヨ糖飲水試験、運動量測定、尾懸垂試験及び強制水泳試験を行い、うつ症状を評価した。METH を繰り返し投与後マウスでは、尾懸垂試験及び強制水泳試験の無動時間が有意に延長し、シヨ糖飲水試験では有意に減少し、うつ症状を生じることが判った。さらに、これらのうつ症状は、2 週間までも観察された (図 1)。



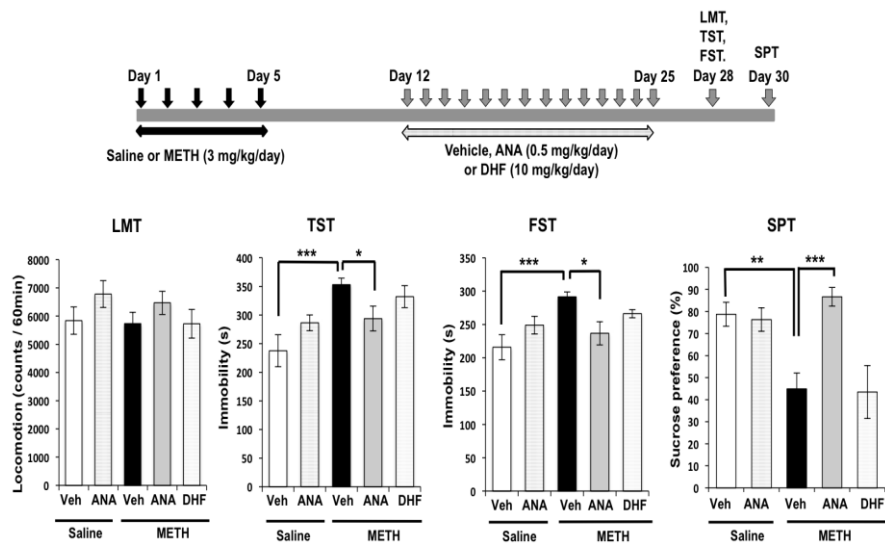
(図 1)

- 2) 雄性 C57BL/6N マウスに METH(3mg/kg) を 1 日 1 回 5 日間繰り返し投与した 3 日後、マウスの脳組織の前頭皮質(PFC)、側坐核(NAc)、海馬の CA3 と DG 領域を取り出し、Western blot 方法を用い、マウス脳組織各部位の BDNF 発現量を測定した。覚せい剤を繰り返し投与したマウスの脳組織に、側坐核の BDNF 発現量は生理食塩水投与群と比べて、有意に増加することが判った。一方、前頭皮質や海馬では変化が見られませんでした (図 2)。



(図 2)

- 3) 以上の結果から、覚せい剤の繰り返し投与したマウスでは、うつ症状を呈して、脳の側坐核の BDNF が増加したことが判った。次に、TrkB のアンタゴニストである ANA-12 を用い、上記の同様に覚せい剤を繰り返し投与した 1 週間から、ANA-12(0.5mg/kg)を 2 週間連続投与し、ANA-12 の抗うつ効果を検討した。ANA-12 の 2 週間連続投与では、尾懸垂試験及び強制水泳試験で覚せい剤の繰り返し投与によ



(図 3)

る延長した無動時間をブロックした。更に、ANA-12 の連続投与では、覚せい剤によるショ糖飲水試験の減少を有意に抑制した。一方、TrkB アゴニストである 7,8-Dihydroxyflavone (DHF) の投与では、覚せい剤による行動異常を改善することが見られなかった (図 3)。

考 察:

覚せい剤の乱用は、日本だけではなく世界中で問題になっており、その病態解明と治療法の開発が急務である。本研究では、覚せい剤の長期繰り返し投与による、うつ症状を形成した。また、TrkB アンタゴニストである ANA-12 の慢性投与では、覚せい剤の投与によるうつ症状を改善されることを確認し、抗うつ効果を示した。更に、覚せい剤繰り返し投与後のマウス脳各部位の中に、側坐核だけの BDNF 発現量が増加したことも確認した。これらの結果より、覚せい剤の長期使用による精神神経障害及びうつ症状では、BDNF-TrkB シグナルの亢進に強く関わっていることが確認しており、更に、TrkB アンタゴニストでは覚せい剤精神病の治療薬としての可能性が示唆される。

参考文献:

1. Ren Q, Zhang JC, Fujita Y, Ma M, Wu J, Hashimoto K (2013). Effects of TrkB agonist 7,8-dihydroxyflavone on sensory gating deficits in mice after administration of methamphetamine. *Pharmacol Biochem Behav* **106**: 124-127.
2. Ren Q, Zhang JC, Ma M, Fujita Y, Wu J, Hashimoto K (2014). Protective effects of TrkB agonist 7,8-dihydroxyflavone on the behavioral changes and neurotoxicity in mice after administration of methamphetamine. *Psychopharmacology* **231**: 159-166.
3. Zhang JC, Wu J, Fujita Y, Yao W, Ren Q, Yang C, et al (2015). Antidepressant effects of TrkB ligands on depression-like behavior and dendritic changes in mice after inflammation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014 Oct 31;18(4). pii: pyu077. doi: 10.1093/ijnp/pyu077.

注：本研究の結果は、2014年11月15日～19日にアメリカのワシントンで開催される Neuroscience 2014 学会でポスター発表を行いました。

作成日：2015年 3月12日