



令和元年 11 月 11 日
国立大学法人広島大学
国立大学法人九州大学

脳の炎症に作用する TSPO を標的とした新たな抗うつ薬候補を発見
～マウスの実験で確認～

【本研究成果のポイント】

- 脳の炎症に作用する TSPO の阻害薬が抗うつ効果を持つことを発見しました。
- 今回の結果は、これまでにない炎症を作用点とした新規抗うつ薬開発へつながると期待されます。

【概要】

広島大学大学院医系科学研究科 相澤秀紀教授、同脳・こころ・感性科学研究センター 山脇成人特任教授、九州大学病院精神科神経科 加藤隆弘講師、小野薬品工業らの研究グループは、脳の炎症反応に関わる TSPO 分子の阻害薬が抗うつ作用を示すことを動物実験の結果から明らかにしました。

うつ病は広く見られる精神疾患であり、世界の全人口の約4%が苦しんでいます。一方で、自殺率や再発率が高いことからその治療薬や予防薬の開発が社会的な課題です。

うつ病の病態を詳しく調べるため研究グループは、慢性的にストレス状態に置かれることでうつ病のような行動を示すマウスの脳を調べ、炎症反応に関与する TSPO 遺伝子の活性化を見出しました。この分子の阻害薬 ONO-2952 を投与したマウスでは慢性ストレスの影響が弱まっており、抗うつ効果・抗ストレス効果を示していました。

本研究は、脳の炎症細胞がうつ病の基盤にあることを示すと同時に、脳の炎症細胞を作用点とした新しい抗うつ薬の可能性を示唆するものです。

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）脳科学研究戦略推進プログラム及び日本学術振興会 科学研究費補助金新学術領域研究による支援を受けて行われました。

本研究成果は、日本時間の 11 月 1 日に米国科学雑誌「Neuropharmacology」オンライン版に掲載されました。

＜発表論文＞

論文タイトル

Antidepressant effect of the translocator protein antagonist ONO-2952 on mouse behaviors under chronic social defeat stress

著者（研究当時）

野崎香菜子¹、伊藤日加瑠¹、扇谷昌宏²、山脇洋輔³、Ezgi Hatice Sahin⁴、北島貴司⁵、勝又清至⁵、山脇成人⁶、加藤隆弘²、相澤秀紀¹

1. 広島大学大学院医系科学研究科神経生物学、2. 九州大学病院精神科神経科、3. 広島大学大学院医系科学研究科細胞分子薬理学、

4. ハジエペテ大学医学部
5. 小野薬品工業株式会社
6. 広島大学脳・こころ・感性科学研究センター

掲載雑誌

Neuropharmacology

DOI 番号

10.1016/j.neuropharm.2019.107835

【背景】

うつ病は広く見られる精神疾患であり、世界の全人口の約4%が苦しんでいます。一方で、自殺率や再発率が高いことからその治療薬や予防薬の開発が社会的な課題です。また、うつ病の治療を受けても約40%以上の患者で症状の再燃が見られると報告されており、うつ病を治療・予防する新たな抗うつ薬の開発が求められています。

最近の研究成果によると、脳の微弱な炎症性反応は多くの精神疾患の病態に関わることが示されています。実際、感染症や自己免疫疾患に伴ってうつ病のような症状が出ることは広く知られています。このように脳の炎症反応はうつ病の診断や治療を開発する上で重要な標的となっています。

【研究成果の内容】

うつ病の病態に関わる炎症反応を詳しく調べるため、研究グループはトランスロケータタンパク質（TSPO※1）と呼ばれる分子に注目しました。TSPOは脳の炎症反応の中心を担うミクログリア細胞（※2）が活性化した際に増えるタンパク質で、脳をはじめ様々な臓器の炎症反応を知る手がかりとして注目されています。

本研究では、慢性的にストレス状態に置かれたマウスに現れるうつ病のような行動に対するTSPOの反応を調べました。解析の結果、慢性社会的敗北ストレス（※3）によりうつ病のような行動を示すマウスの脳ではTSPO遺伝子が増加していました。

次に、TSPOの機能を阻害するONO-2952という薬剤を使って研究を進めました。培養細胞での検討の結果、ONO-2952は炎症性物質（サイトカイン※4及び活性酸素※5）が活性化したミクログリア細胞で産生されるのを抑えることがわかりました。

このような特徴をもつONO-2952をマウスへ投与して、慢性ストレスが行動に与える影響を調べたところ、ストレス負荷により惹起される回避行動や不安様行動が軽減されていました。このような変化は脳内での炎症性物質（サイトカイン及び活性酸素）の抑制に伴って起こっており、ONO-2952が脳内の炎症反応へ作用して抗うつ作用・抗ストレス作用を発揮していることが示されました。

【今後の展開】

本研究は、脳の炎症細胞がうつ病の基盤であることを示すと同時に、脳の炎症細胞を作用点とした新しい抗うつ薬の可能性を示唆するものです。ONO-2952は同じくストレス関連疾患として知られる過敏性腸症候群を対象とした米国臨床試験で第Ⅰ相および第Ⅱ相試験を終え、安全性と有効性が実証されています。今回の研究結果は、うつ病を対象としたONO-2952のドラッグ・リポジショニング（既存薬再開発※6）への道を開くものです。今後、ONO-2952をプロトタイプとし、脳内炎症を作用点とした新たな抗うつ薬の開発が期待されます。

【参考資料】

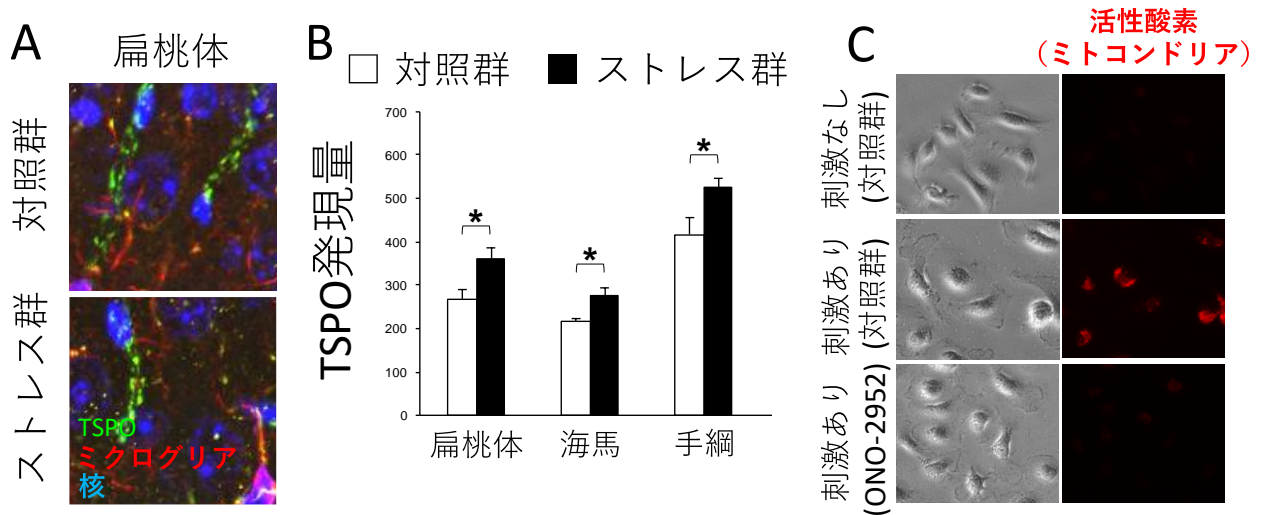


図1 慢性ストレスによるミクログリアのTSPO活性化

- (A) マウス扁桃体の断面で対照群（上段）及びストレス群マウス（下段）のTSPO（緑）、ミクログリアマーカー（赤、Iba1）及び核（青、DAPI）を示す。ストレス群でミクログリアの中に発現するTSPO（黄信号）が上昇している。
- (B) 対照群（白）及びストレス群マウス（黒）の各脳部位におけるTSPO発現量を示す棒グラフ。扁桃体、海馬、手綱でのTSPOの有意な発現が観察された。アスタリスクは平均値の統計的有意差を示す。
- (C) TSPO阻害薬の培養ミクログリアに対する抗炎症効果、培養ミクログリアを最近由来の内毒素で刺激すると対照群（上段）に対して、活性酸素などの炎症性物質の産生が増加した（中段、赤）。この刺激による炎症性物質の上昇はONO-2952の投与により抑えられた（下段）。

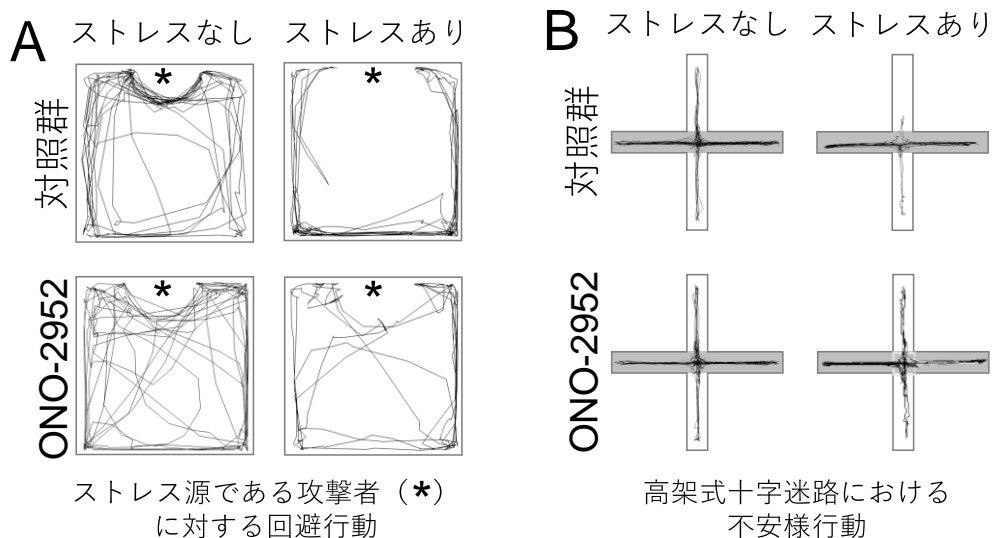


図2 TSPO阻害薬の抗うつ・抗ストレス効果

- (A) 対照群（上段）及びONO-2952投与群（下段）における回避行動を示す図。慢性ストレスの影響によりストレス源である攻撃者（*）に対する接触時間が減少する。ONO-2952を投与すると攻撃者への接触時間が増えることから、抗うつ・抗ストレス効果が窺われる。
- (B) 高架式十字迷路におけるマウスの行動を示す図。床から50cm程度の高所に設置した十字型の迷路で空間の側面を壁で囲まれた閉鎖区画（灰色）と壁がなく開放された開放区画（白色）からなる。ストレス無しの状態でもマウスは落下の不安から閉鎖区画よりも開放区画の滞在時間が短い（左上下）。この傾向は慢性ストレスをうけると増悪し、開放区画の滞在時間がさらに短縮する（右上）。ONO-2952を投与したマウスでは、このような慢性ストレスの効果が減弱している（右下）。

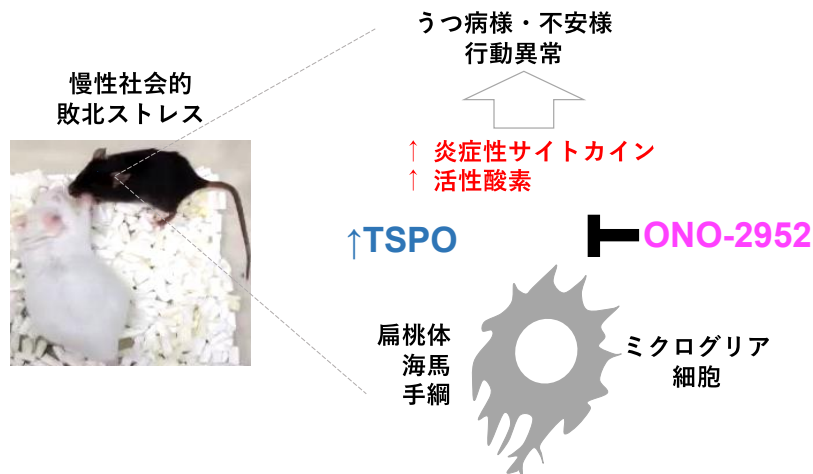


図3 研究内容のまとめ

慢性社会的敗北ストレス(左)により生じるうつ病様・不安様行動に伴い、扁桃体・海馬・手綱といった脳領域ではマイクログリア細胞でTSPO活性化が見られた。TSPOは炎症性サイトカインや活性酸素の産生を高めるが、TSPO阻害薬はこれらの炎症性物質の産生を抑制し、抗うつ効果・抗ストレス効果を発揮すると考えられる。

<用語説明>

- ※1 TSPO: トランスロケータプロテイン (translocator protein 18 kDa) の略で、活性化マイクログリアで増加することから、神経免疫に関与するといわれている。
- ※2 ミクログリア細胞: 脳の中にある小型の細胞。脳に何らかの障害が生じると活性化して炎症物質であるサイトカインや活性酸素を放出したり、損傷を受けた細胞を除去するなど、脳内の免疫細胞のような働きをする。
- ※3 慢性社会的敗北ストレス: マウスうつ病モデルの1つで、大型の攻撃者マウスの縄張りに実験群のマウスを1日10分間だけ暴露すると、攻撃者により攻撃を受ける。社会的敗北ストレスにより実験群マウスは次第に攻撃者を回避するようになり、高架式十字迷路での不安様行動を示す。
- ※4 サイトカイン: 細胞が分泌する生理活性タンパク質。特に、免疫細胞同士の情報伝達を担い、炎症反応を制御する。インターロイキンやインターフェロンなどの種類がある。
- ※5 活性酸素: 酸素分子に由来する反応性の高い分子群で、主にミトコンドリアで発生する。過剰に産生されると細胞障害性を示し、炎症反応を引き起こす。
- ※6 ドラッグ・リポジショニング (既存薬再開発): 安全性や体内動態がすでに確認されている既存薬から新たな薬効を見出すことで、別の疾患の治療薬として実用化する開発方法。薬剤をゼロから新規に開発するよりも、臨床応用までの期間が短く効率的な開発が期待される。

【お問い合わせ先】

広島大学大学院医系科学研究科 教授 相澤秀紀
 Tel: 082-257-5115 FAX: 082-257-5119
 E-mail: haizawa@hiroshima-u.ac.jp