

〈2〉 Wnt 阻害因子 sFRP3 に注目した産後および更年期うつ病の新たな治療法の開発

大阪大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター 北畠 康司

うつ病は情動に障害をもたらす重要な疾患であるがその発症メカニズムはよく分かっていない。近年、成体海馬における神経新生が抗うつ薬の作用発現に重要であるという報告がなされ注目を浴びている。申請者はこの神経新生を制御する重要なファクターである sFRP3 に注目し、抗うつ薬作用において果たす役割について調べた。

まず抗うつ治療のひとつとしてヒトうつ病患者に用いられる電気ショックの影響をしらべるため、sFRP3 ノックアウトマウスおよび野生型マウスに電気ショック (Electroconvulsion; ECS) の投与を行った。ECS を加えると wt においては海馬神経新生が促進され、sFRP3 ノックアウトマウスではこの ECS による成体海馬神経新生への促進作用が消失することが分かった。さらに新生した神経細胞における樹状突起の伸長を調べるためにレトロウイルスをインジェクションした後に ECS を投与すると、wt に ECS を投与した際に見られた樹状突起伸長の促進作用が、sFRP3 ノックアウトマウスにおいては消失することが分かった。以上より ECS の海馬神経新生への作用は sFRP3 を介していることが判明した。

次に抗うつ薬投与をうけたマウスの海馬では、sFRP3 発現量は投与後 6 時間で約 50% まで低下し、その後数週間かけて徐々に回復することが RT-PCR, in situ hybridization の両方で確認された。しかもこの効果は選択的セロトニン阻害薬だけでなく三環系抗うつ薬においても同様の結果であることが分かった。また尾懸垂試験ならびに強制水泳試験などの抑うつ行動に関する行動実験において、sFRP3 ノックアウトマウスは抗うつ薬投与を受けた野生型マウスと同じ行動表現型を示した。

これらの結果は‘抗うつ薬の長期投与は sFRP3 の発現量減少を引き起こし、sFRP3 による抑制が減弱して海馬神経新生が活性化されることによって抗うつ作用を起こす’という仮定を強く支持するものであり、海馬における sFRP3 の発現を低下させるような処置や薬物の投与、あるいは既存の抗うつ薬との併用によって、より効果的な抗うつ作用が期待されると思われる。