

CD157/BST1 遺伝子欠損マウスのうつ様及び不安様行動に対するセレギリンの作用

笠井 智香

【緒言】

パーキンソン病 (PD) は運動症状を主症状とする神経変性疾患であるが、うつ、不安といった様々な非運動症状を伴う。PD のうつ症状は、大うつ病の抗うつ薬で治療されることが多いが、運動症状を悪化させる可能性があることから 1、運動症状と非運動症状の両方に効果的な治療薬が必要とされている。PD のうつ症状モデル動物はいずれも、黒質一線条体のドパミン (DA) 神経変性に起因するものだが、これらは PD の病態を正確には反映していない。近年、*CD157/BST1* 遺伝子のイントロン一塩基変異多型が PD の新しい感受性座位として報告された。*CD157/BST1* 欠損 (*CD157KO*) マウスは、顕著な形態学的異常を示さないものの、うつ様行動、不安様行動及び社会性行動障害を示し、扁桃体の萎縮も報告されている²。そこで、*CD157 KO* マウスの示す非運動症状に対する既存の PD 治療薬の作用を調べることで、PD の非運動症状治療薬開発に関する有益な情報が得られるのではないかと考えた。PD の運動症状治療薬でモノアミンオキシダーゼ (MAO)-B 阻害薬であるセレギリンは、ヒト及び動物に対して抗うつ効果が報告されている。しかし、PD の非運動症状に対する報告はほとんどない。そこで、本研究では、*CD157KO* マウスを用いてセレギリンの抗うつ様及び抗不安様効果を調べることによって、PD の非運動症状の治療法に関する有用な知見を得ることを目的とした。

【結果・考察】

1. *CD157KO* マウスのうつ様行動に対するセレギリンの作用

まず、強制水泳試験 (FST) でセレギリンの抗うつ様作用を検討した。野生型 (WT) マウスに比べて *CD157 KO* マウスは有意に無動時間 (うつ状態の指標) が延長した。セレギリンは、*CD157KO* マウスの無動時間を用量依存的に短縮し、抗うつ様効果を示した。また、他の PD 治療薬 (プラミペキソール及びラサギリン) 及びモノアミン作動薬 (ミルタザピン) も *CD157KO* マウスに対して抗うつ様効果を示したが、*CD157KO* マウスが、climbing (壁に向かって前肢をバタバタと動かす行動) 時間の延長を示したのはセレギリン投与動物のみであったことから、セレギリンは比較的用いたこれらの薬物とは異なるメカニズムで抗うつ効果を示していると推察された。

次に、血漿コルチゾール (ヒト) /コルチコステロン (げっ歯類) 濃度に関する検討を行った。うつ病患者では視床下部-下垂体-副腎 (HPA) 軸の過活性化による血漿コルチゾール濃度の増加が報告されている。一方、PD 患者では統一された報告がなかった。FST 前の *CD157 KO* マウスの血漿コルチコステロン濃度は WT マウスと同程度であったが、FST 後の *CD157KO* マウスの血漿コルチコステロン濃度は WT マウスよりも低値を示した。セレギリン投与後に FST を行なった *CD157KO* マウスの血漿コルチコステロン濃度は、WT マウスと同程度であった。扁桃体はストレスを受けて HPA 軸を活性化することから³、*CD157 KO* マウスでは扁桃体の萎縮に基づく血漿コルチコステロン濃度異常が発生し、その異常をセレギリンが正常化した可能性がある。

FST 後の *CD157KO* マウスは、線条体及び海馬のセロトニン (5-HT) 濃度及び大脳皮質のノルエピネフリン (NE) 濃度が WT マウスよりも有意に減少していた。今回調べた脳領域には saline 投与動物間に DA 濃度もしくは DA 代謝速度の違いが認められなかったが、D2/D3 アゴニストであるプラミペキソールが *CD157 KO* マウスに抗うつ様効果を与えたことから、*CD157 KO* マウスには、今回測定した領域とは別の脳領域に DA 神経系の異常が存在する可能性がある。セレギリンは、FST 後の両 genotype において線条体及び海馬の DA 量を増加し、線条体の DA 代謝速度を低下した。セレギリンは、MAO-B 阻害効果と D1/D2 受容体活性化作用を持ち、これらの作用が DA 神経活性化に寄与していると推察される。また、セレギリンは用量依存的に *CD157 KO* マウスの大脳皮質の NE 量及び線条体の 5-HT 量を増加した。したがって、セレギリンの抗うつ効果には DA 神経系だけでなく、5-HT 神経系及び NE 神経系を含めたモノアミン作動性伝達の変化が関与している可能性がある。

2. *CD157*KO マウスの不安様行動及び社会性行動異常に対するセレギリンの作用

*CD157*KO マウスは新奇環境における不安様行動及び社会性の低下を示す²。この phenotype は、PD 患者の約 50%に認められる社会不安障害⁴と一致している可能性がある。そこで、セレギリンが *CD157* KO マウスの不安様行動及び社会性行動に与える影響を 3 段階のオープンフィールドテスト (OFT) で評価した (Figure)。まず、空の装置における *CD157*KO マウスの探索行動を解析した (session 1)。*CD157*KO マウスは WT マウスに比べて不安様行動が有意に増加した。セレギリンは *CD157* KO マウスの不安様行動を改善する傾向が認められたものの、有意差はなかった。Session 2 では、フィールド中央に新奇無生物物体を設置した。*CD157*KO マウスは session 1 よりも不安様行動が増加したことから、新奇無生物物体があることによって session1 よりも強い不安を感じていると考えられる。このような強い不安を感じる環境において、セレギリンは *CD157*KO マウスの不安様行動の改善を示さなかった。Session 3 では新奇社会性物体 (マウス) をフィールド中央に設置した。*CD157* KO マウスは WT マウスに比べて、顕著に社会性行動が低下した。しかし、セレギリンは *CD157* KO マウスの社会性行動に影響を与えなかった。したがって、セレギリンは軽度の不安に対しては改善傾向を認めるが、重度の不安や社会性の低下には影響を与えないと考えられる。さらに、OFT 後の *CD157*KO マウスでは、大脳皮質及び扁桃体の 5-HT 濃度が WT マウスに比べて有意に減少していたが、セレギリンによる濃度変化は認められなかった。



【結論】

うつ様及び不安様行動を示す *CD157* KO マウスから、ストレス暴露後の血漿コルチコステロン濃度異常及び脳モノアミン濃度異常が測定された。セレギリンは *CD157* KO マウスに対して有意な抗うつ様効果を示し、抗不安様効果の傾向を示した。そして、セレギリンの抗うつ様効果は DA 神経系だけでなく、5-HT 及び NE 神経系に対するモノアミン濃度の変化に関与している可能性が明らかとなった。さらに、セレギリンによる血漿コルチコステロン濃度の改善も抗うつ効果に寄与している可能性が示唆された。本研究によって、セレギリンは *CD157* KO マウスのうつ様症状に対して有効であり、不安様症状に対しても改善傾向がある PD 治療薬である可能性が示唆された。このような *CD157* KO マウスの精神症状に対するセレギリンの新しい薬理効果の発見は、PD の非運動症状の研究と治療を進展させる重要な知見であり、その治療薬開発に関わる科学的エビデンスの積み重ねの一翼を担うことが期待されるものである。

【参考文献】

1. Leo, R. J. *J. Clin. Psychiatry* **57**, 449–454 (1996). 2. Lopatina, O. *et al. Front. Behav. Neurosci.* **8**, 133 (2014). 3. Sandi, C. *Nat. Rev. Neurosci.* **5**, 917–930 (2004). 4. Kummer, A. *et al. Mov. Disord.* **23**, 1739–1743 (2008).

【本研究の誌上発表】

Kasai, S., Yoshihara, T., Lopatina, O., Ishihara, K., and Higashida, H., Selegiline ameliorates depression-like behavior in mice lacking the *CD157/BST1* gene, a risk factor for Parkinson's disease. *Front. Behav. Neurosci.* **11**, 75 (2017).