

MS02-5 抗うつ薬の有望な標的としてのアストロサイト

○小泉 修一¹

¹山梨大医薬理

グリア細胞の脳機能、特に病態脳に果たす役割が注目されている。本研究では、抗うつ薬の標的としてのアストロサイトの役割について報告する。うつ病の病因はモノアミン神経活動の低下に起因するとのモノアミン仮説で説明されるが、近年最も注目されている分子の一つが **brain-derived neurotrophic factor (BDNF)** である。選択的セロトニン再取り込み阻害 (SSRI) 型抗うつ薬は、BDNF の産生を亢進させ、神経突起の伸展、リモデリング、神経新生等により抗うつ作用を発揮すると考えられている。これまで BDNF は神経細胞由来であると考えられていたが、本研究では、SSRI が培養アストロサイトの BDNF を産生すること及びその分子メカニズムについて明らかとした。SSRI である fluoxetine は、濃度依存的に BDNF mRNA 及び蛋白発現を亢進させた。BDNF 産生メカニズムはセロトニン系の賦活ではなく、ATP 受容体の P2Y1 受容体活性化とリンクしていた。Fluoxetine は、細胞外 ATP 分解酵素 (NTPDase) を抑制し、自発的に放出される ATP の細胞外濃度を上昇させていることにより、P2Y1 受容体を活性化していた。また、P2Y1 受容体活性化によるカルシウムイオン上昇及び CaMK を介した CREB のリン酸化が BDNF 産生と関連していた。アストロサイトは通常は BDNF を産生しないこと、神経細胞の 10 倍も細胞数が多いことを考慮すると、fluoxetine による BDNF 産生のソースとして、また抗うつ薬の標的として、アストロサイトが重要な役割を果たしていることが強く示唆される。