

瀬木(西田) 恵里 Eri SEGI-NISHIDA (東京理科大学 基礎工学部 生物工学科 准教授)

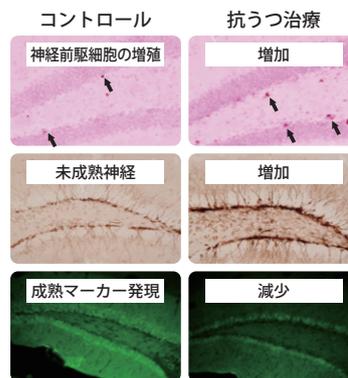
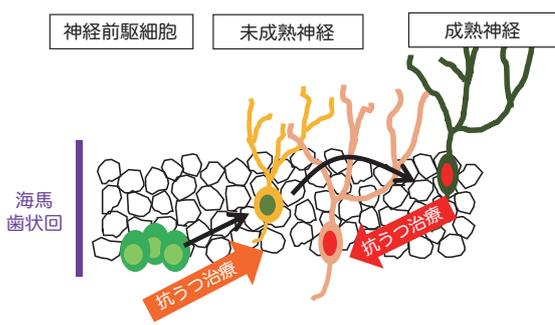
## 研究の目的

抗うつ薬開発では、モノアミン上昇系以外の新規治療薬が強く望まれています。非臨床試験において、急性の強制水泳試験など旧来からある試験だけで薬理機序を明確に示すのは困難です。そこで、本研究では、抗うつ治療候補化合物による脳内変化を適切に評価することを目的として、海馬での機能変化に着目しました。

## 研究の概要

私たちは、これまでに治療機序が異なる複数の慢性抗うつ治療モデルで、海馬で誘導される共通の変化を見出しています。例として、遺伝子発現パターン、神経の生存・分化・成熟、刺激に対する反応性などが挙げられます。これらの変化は、抗うつ効果を誘導・持続させるために必要な海馬で共通する下流シグナルであると考えられます。したがって、これまで抗うつ薬としての実証が困難であった候補化合物について、これら評価を組み合わせることで、様々な時間軸で、うつ治療につながる脳内変化を捉えることが可能と期待されます。

## 1) 抗うつ治療による神経分化・成熟の変化パターン



## 従来・競合との比較

- 安定した抗うつ効果発現に即した脳内(特に海馬)の変化を組織・遺伝子変化として同定(モノアミン亢進系以外を含む)

## 想定される用途

- 非臨床試験での候補化合物の特徴付け
- 下流シグナルを標的とする新規化合物の探索

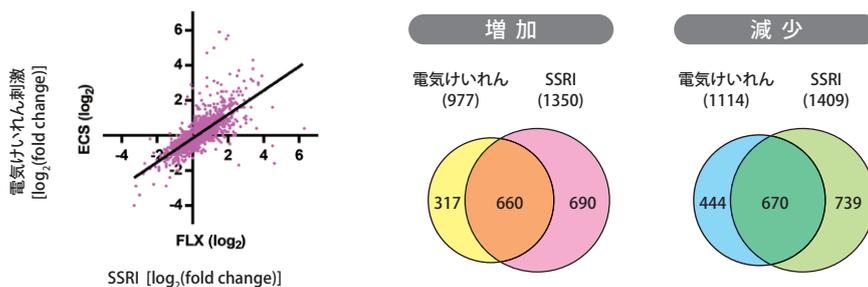
## 実用化に向けた課題

- 新規評価マトリックス作成による候補化合物評価の迅速化・簡便化が可能

## 企業へ期待すること

本評価法を利用した新薬候補化合物の作用機序の解明、コンセプト妥当性の検証に興味を持つ企業を求めています。

## 2) 抗うつ治療による遺伝子発現変化



## POINT

- 慢性抗うつ治療により、海馬では共通の変化が誘導される。
- 海馬の応答性評価は、治療機序が不明な抗うつ治療候補化合物の治療コンセプト妥当性の形成に有用である。

## 今後の展開

- うつ病モデルと組み合わせた病態形成と治療機序の解明
- 海馬での下流シグナル変化を標的とした新規抗うつ治療標的の同定
- 海馬下流シグナル変化と抗うつ様行動との因果関係の同定

■参考文献 : Imoto et al. Mol Brain, 10:8, 2017  
Ueno et al. J Neurochem. 149(4):488-498, 2019

