

## 第 22 回

### 活性アミンに関するワークショップ

JWA 2018

## 特別講演要旨集

2018 年 7 月 7 日（土）13:00 - 15:00

於 徳島大学・薬学部 第 1 講義室（蔵本キャンパス）

※ 本特別講演 2 題（参加無料）は、徳島大学重点クラスター 1702004 特別講演会、脳科学クラスターコアセミナー、大学院医科学教育部、栄養生命科学教育部、口腔科学教育部の大学院特別講義を兼ねます。

# プログラム

2018 年 7 月 7 日 (土) Saturday, 7<sup>th</sup> July, 2018

12:30- 開場・受付 (徳島大学・薬学部・2F 第 1 講義室)

特別講演

(座長 : 笠原 二郎)

13:00-14:00 特別講演 1 (SL-1) Special Lecture 1

Monoaminergic drugs vs. fast-acting antidepressants:

effects on glutamate release and neuronal morphology

Dr. Laura Musazzi (Assistant Professor, DiSFeB, University of Milan, Italy)

14:00-15:00 特別講演 2 (SL-2) Special Lecture 2

抗うつ薬作用を増強する海馬歯状回ドパミン D1 受容体作用

西 昭徳 先生 (久留米大学・大学院医学研究科・教授)

## 特別講演 1 (SL-1)

Dr. Laura Musazzi  
Assistant Professor  
Department of Pharmacological and Biomolecular Science (DiSFeB)  
University of Milano  
Italy

### 【プロフィール】

	<p><b><u>Positions</u></b></p> <table><tr><td>2004-2006</td><td>Fellow, University of Milano</td></tr><tr><td>2006-2008</td><td>Ph.D. Fellow, University of Milano</td></tr><tr><td>2009-2015</td><td>Postdoctoral Fellow, University of Milano</td></tr><tr><td>2015-present</td><td>Assistant Professor, University of Milano</td></tr></table> <p><b><u>Awards</u></b></p> <table><tr><td>2010</td><td>Winner of a fellowship from the Italian Society for Pharmacology (SIF) for the participation to the WorldPharma Congress (Copenhagen)</td></tr><tr><td>2014</td><td>Award from the Italian Society for Pharmacology (SIF) financed by Otsuka for young researchers</td></tr><tr><td>2015</td><td>Award from the Italian Society for Pharmacology (SIF) financed by Farindustria for young researchers</td></tr></table> <p><b><u>Associate Editor</u></b></p> <p>BMC Neuroscience; Journal of Pharmacological Sciences (Japan); Current Psychopharmacology; Lead Guest Editor for the Special Issue “The Many Faces of Stress: Implications for Neuropsychiatric Disorders” <i>Neural Plasticity</i>; Lead Guest Editor for the Research Topic: “Male and Female Brain: Molecular Mechanisms of Sex Difference” <i>Frontiers Mol Neurosci</i>.</p> <p>Number of articles with Impact Factor = 38 (2005-2018) Number of book chapters = 5 h-index (Scopus) = 20</p>	2004-2006	Fellow, University of Milano	2006-2008	Ph.D. Fellow, University of Milano	2009-2015	Postdoctoral Fellow, University of Milano	2015-present	Assistant Professor, University of Milano	2010	Winner of a fellowship from the Italian Society for Pharmacology (SIF) for the participation to the WorldPharma Congress (Copenhagen)	2014	Award from the Italian Society for Pharmacology (SIF) financed by Otsuka for young researchers	2015	Award from the Italian Society for Pharmacology (SIF) financed by Farindustria for young researchers
2004-2006	Fellow, University of Milano														
2006-2008	Ph.D. Fellow, University of Milano														
2009-2015	Postdoctoral Fellow, University of Milano														
2015-present	Assistant Professor, University of Milano														
2010	Winner of a fellowship from the Italian Society for Pharmacology (SIF) for the participation to the WorldPharma Congress (Copenhagen)														
2014	Award from the Italian Society for Pharmacology (SIF) financed by Otsuka for young researchers														
2015	Award from the Italian Society for Pharmacology (SIF) financed by Farindustria for young researchers														

## **Monoaminergic drugs vs. fast-acting antidepressants: effects on glutamate release and neuronal morphology**

*Musazzi Laura*<sup>1</sup>, Tornese Paolo<sup>1</sup>, Sala Nathalie<sup>1</sup>, Racagni Giorgio<sup>1</sup>, Wegener Gregers<sup>2</sup>, Bonanno Giambattista<sup>3</sup>, Barbon Alessandro<sup>4</sup>, Popoli Maurizio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Neuropsychopharmacology and Functional Neurogenomics, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari and Center of Excellence for Neurodegenerative Diseases, Università degli Studi di Milano, Italy

<sup>2</sup>Translational Neuropsychiatry Unit, Department of Clinical Medicine, Aarhus University, Denmark

<sup>3</sup>Department of Pharmacy, Unit of Pharmacology and Toxicology and Center of Excellence for Biomedical Research, University of Genoa, Italy

<sup>4</sup>Division of Biology and Genetics, Department of Molecular and Translational Medicine, University of Brescia, Italy

The monoamine hypothesis of depression, formulated from the serendipitous observation that drugs able to increase the synaptic availability of monoamines produce an antidepressant effect, postulates that deficits in monoaminergic neurotransmitters underlie the pathophysiology of depression. Despite the undoubted involvement of monoamines in mood and anxiety disorders, the monoamine-deficiency theory has relevant inconsistencies, including the high percentage of non-responding patients and the delay of therapeutic onset. In the last decade, it has become increasingly acknowledged that dysfunctions of the glutamate system have a primary role in the etiology of mood disorders. Clinical neuroimaging studies of mood and anxiety disorders, showing volumetric changes in cortical/limbic brain areas where glutamate neurons/synapses predominate, and preclinical studies with rodent stress models showing dendritic remodeling and reduction of synapses in the same areas, suggested these architectural changes are major factors in stress-related psychopathology. In addition, recent compelling evidence has shown that direct pharmacological intervention on the glutamate system exerts rapid antidepressant action. Recent studies reported that a single infusion of sub-anesthetic dose of the non-competitive NMDA receptor antagonist ketamine induces rapid (within hours) and sustained (up to 1 week) antidepressant effect. These observations have been extended to different drugs/compounds directly acting on the glutamate system.

In a series of recent animal studies on stress as a risk factor for mood and anxiety disorders,

the destabilizing synaptic effects of stress in the glutamate system were dissected and it was shown that antidepressants exert a stabilizing action on these effects of stress.

We reported that acute inescapable stress (footshock-stress) rapidly and selectively enhances depolarization-evoked glutamate release/transmission in prefrontal and frontal cortex (PFC/FC), by increasing glucocorticoid levels, stimulation of glucocorticoid synaptic receptors, and rapid (non-genomic) enhancement of trafficking of glutamate synaptic vesicles into the readily releasable pool, a step required for enhancement of glutamate release. Intriguingly, both prior chronic treatment with traditional antidepressants (2 weeks), and single administration of ketamine (KET; 10 mg/kg) 24 h before stress blocked the enhancement of glutamate release.

Moreover, we have shown that acute stress also dramatically increases the number of vesicles docked onto the presynaptic membrane of excitatory perforated synapses in PFC/FC, as well as the total number of excitatory non-perforated synapses in layers II/III pyramidal neurons of prelimbic PFC. Importantly, most of these effects on synaptic morphology and brain architecture, likely related to the activation of excitatory transmission by stress, were attenuated in animals chronically treated with antidepressants. At the same time, acute stress caused a significant atrophy of apical dendrites, measured already 24 h after stress exposure and sustained for at least 14 days, while chronic antidepressants prevented these alterations.

We are also using the Chronic Mild Stress (CMS) model of depression to look at the effects of chronic stress and of the antidepressant mechanism of ketamine. Rats were subjected to CMS for 5 weeks. Sucrose Preference Test was used to distinguish stress-resilient (CMS-R) from vulnerable (CMS-V) rats. Ketamine was acutely administered to CMS-V 24 hours before sacrifice. A decrease in basal and depolarization-evoked glutamate release was measured in synaptosomes from the hippocampus of CMS-V. In situ hybridization showed reduced dendritic trafficking of BDNF mRNA in CA1 and CA3 of CMS-V. Morphological analysis of CA3 pyramidal neurons showed a reduction in total length and branching of apical dendrites. Ketamine reversed most of these CMS-induced changes in CMS-V.

Overall, our results showed that both acute and chronic stress induce a functional and structural remodeling of excitatory synapses, while acute ketamine restores most of the maladaptive changes induced by stress.

## 特別講演 2 (SL-2)

西 昭徳 先生

教授

久留米大学・大学院医学研究科・薬理学



### 【プロフィール】

1985 年 宮崎医科大学医学部医学科 卒業、医師免許取得

1985 年 久留米大学助手（医学部小児科学講座）

1993 年 PhD 取得（カロリンスカ大学）

1995 年 博士（医学）取得（久留米大学）

ロックフェラー大学 ポストドクトラルフェロー

1998 年 久留米大学講師（医学部生理学講座）

2004 年 久留米大学助教授（医学部薬理学講座）

2006 年 久留米大学教授（医学部薬理学講座）

## 抗うつ薬作用を増強する海馬歯状回ドパミンD1受容体作用

海馬歯状回は海馬への入力に対するゲーティング機構を形成し、神経回路の活動性を調節している。歯状回は神経新生がおこる脳部位であるが、一方で、成熟した顆粒細胞の遺伝子発現は精神神経疾患の病態で大きく変動している。特に、未成熟な遺伝子発現状態は精神神経疾患の中間表現型として注目されている<sup>1</sup>。遺伝子発現状態は顆粒細胞の興奮性と密接に関わり、抗うつ薬などの薬物療法によっても顆粒細胞の遺伝子発現は変化する。さらに、顆粒細胞の興奮と遺伝子発現の時空間的パターンが記憶に関わることも知られている。我々は、抗うつ薬慢性投与により海馬歯状回で発現が増加するドパミン D1 受容体<sup>2,3</sup>に着目し、ドパミン D1 受容体がうつ病治療の標的となるかを検討したのでその成果を紹介する。

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) である fluoxetine をマウスに慢性投与すると、海馬歯状回の成熟顆粒細胞においてドパミン D1 受容体の発現が著明に増加した。D1 受容体発現の増加に伴い、D1 受容体/PKA シグナルは亢進していた。海馬歯状回における D1 受容体/PKA シグナルの亢進は、顆粒細胞興奮性の亢進、新規環境ストレスに対するセロトニン応答の抑制、神経新生の促進、うつ様行動の改善に関与していた。さらに、強いストレス条件下では fluoxetine の効果は不十分であり、ドパミン D1 受容体の発現増加やうつ様行動の改善は見られなかった。しかし、ドパミン D1 受容体アゴニストの併用投与により fluoxetine の効果が増強され、ドパミン受容体発現増加とうつ様行動の改善が認められた。この様に、海馬歯状回のドパミン D1 受容体を標的とした薬物療法は、SSRI をはじめとする抗うつ薬の治療効果を改善する有効な方法であると考えられた。

### 参考文献

1. Yamasaki, N., *et al.* Alpha-CaMKII deficiency causes immature dentate gyrus, a novel candidate endophenotype of psychiatric disorders. *Mol Brain* **1**, 6 (2008).
2. Kobayashi K, Ikeda Y, Sakai A, Yamasaki N, Haneda E, Miyakawa T *et al.* Reversal of hippocampal neuronal maturation by serotonergic antidepressants. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; **107**(18): 8434-8439.
3. Kobayashi K, Haneda E, Higuchi M, Suhara T, Suzuki H. Chronic fluoxetine selectively upregulates dopamine D(1)-like receptors in the hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2012; **37**(6): 1500-1508.

## 活性アミンに関するワークショップ 世話人一覧（五十音順）

荒井 裕一郎	（元東京有明医療大・保健医療）
池本 桂子	（いわき市立総合磐城共立病院）
石毛 久美子	（日本大・薬・薬理）
一瀬 宏	（東工大院・生命理工）
大澤 匡弘	（名古屋市立大院・薬・神経薬理）
小山内 実	（東北大・医工学）
大橋 晶子	（日本大・歯・解剖学第Ⅰ講座）
加香 孝一郎	（筑波大・生命環境系・生命領域学際研究センター）
笠原 二郎	（徳島大・薬・神経病態解析）
川崎 和夫	（元 エフピー（株）・創薬研究所）
杵鞭 宏育	（昭和大・医・薬理・医科薬理）
小西 史朗	（元 徳島文理大・香川薬・薬理）
酒井 規雄	（広島大院・医歯薬総合・神経精神薬理）
櫻井 栄一	（徳島文理大・薬・薬剤学）
櫻井 映子	（いわき明星大・薬・薬学科）
笹川 展幸	（上智大・理工・情報理工学科）
杉本 由美	（姫路獨協大・薬・医療薬学科・薬理）
只野 武	（金沢大・臨床研究開発補完代替医療学）
丹野 孝一	（東北医科薬科大・薬・薬理）
富樫 廣子	（北海道医療大・薬・病態生理）
中川西 修	（東北医科薬科大・薬・薬理）
成田 正明	（三重大院・医・発生再生医学）
長谷川 宏幸	（日本大・医・機能形態学）
蜂須 貢	（昭和大・薬・臨床精神薬学）
平賀 義裕	（ゼリア新薬工業(株)中央研究所）
平藤 雅彦	（北海道医療大・薬・薬理）
廣野 守俊	（同志社大・脳科学研究科）
益岡 尚由	（金沢医科大・薬理）
村越 隆之	（埼玉医科大・生化学）
村松 郁延	（金沢医科大・薬理）
吉岡 充弘	（北海道大院・医学研究科・神経薬理）

第22回 世話人代表：笠原 二郎

徳島大学・大学院医歯薬学研究部・神経病態解析学分野（准教授）

〒770-8505 徳島市庄町 1-78-1 Tel. 088-633-7278 Fax. 088-633-9512

E-mail: awajiro@tokushima-u.ac.jp