

ニコチンとうつ病—その光と陰—

仙波 純一*

はじめに

喫煙とうつ病に密接な関係のあることは、多くの疫学研究により指摘されている。たとえば、喫煙者のうつ病の生涯発病率は非喫煙者よりも高い¹⁾⁻³⁾、うつ病の既往のある喫煙者は既往のない喫煙者よりも喫煙に対する依存の程度が高い³⁾、禁煙を開始するとうつ病が発現しやすい⁴⁾、大うつ病の既往があるか、あるいは禁煙開始時に抑うつ傾向が高い喫煙者は禁煙に失敗しやすい⁵⁾、禁煙プログラム中に bupropion⁶⁾などの抗うつ薬を投与しておく、うつ病の既往があるなしにかかわらず禁煙に成功しやすいなどである。

これらの疫学的な所見は、二つの側面から理解できる。一つは、喫煙にはうつ病に対する何らかの治療的効果がある可能性である。もう一つは、喫煙を中止すると何らかの機序でうつ病を誘発する可能性のあることである。われわれは喫煙（ニコチン）のもつ精神疾患に対する作用の機序について、動物モデルを中心として研究を行ってきた⁷⁾⁸⁾。その結果、ニコチンが学習性無力ラットで抗うつ効果を持つ可能性のあることが示された。また禁煙時には脳内セロトニン（5HT）機能の低下と中枢性のコルチゾール調節機能の障害が生じ、おそらくこれらの機能変調によりうつ病が発症する可能性を動物実験で明らかにした。

ニコチンにはうつ病治療作用（抗うつ作用）がある？

喫煙がうつ病に対して治療効果があるのでは

ないかという仮説を検証するために、うつ病の動物モデルとして学習性無力ラットを作成し、ニコチンの慢性投与がこのラットの行動にどのような影響を与えるかを検討した。精神科疾患において各種の動物モデルが研究に用いられている。うつ病モデルについても古くから研究され、数多くのモデルが提唱されている。このなかで比較的妥当性が高いとされているのが、学習性無力 learned helplessness (LH) モデルである。学習性無力とは、Seligman⁹⁾が唱えた概念で、動物に不可避のストレスを与えると、その後情動障害、欲動制止、認知障害、食欲低下や体重減少などうつ病によく似た症状を示す現象である。

1) 実験動物

Wistar 系雄ラット（体重 200-230 g）を用いた。ラットを麻酔し、ニコチン溶液で満たした Alza 社製 Alzet minipump (2ML2) を皮下に植え込んだ。対照群には生理食塩水を満たした minipump を植え込んだ。このときのニコチンの排出量は 6 mg/kg/day である。

2) 学習性無力ラットの作製

回避学習用のスキナーボックスの底部から 9 cm のところにステンレス製の棒が垂れ下がっており、その先端、上壁から 6 cm のところにディスクが取り付けられている。また床から 2 cm のところにはステンレス製グリッドが 6 mm 間隔で 10 本渡されている。電撃は銅線を巻つけたリングをラットの尾に装着し、これを一極として、四肢の接する床のグリッドをもう一極とした。

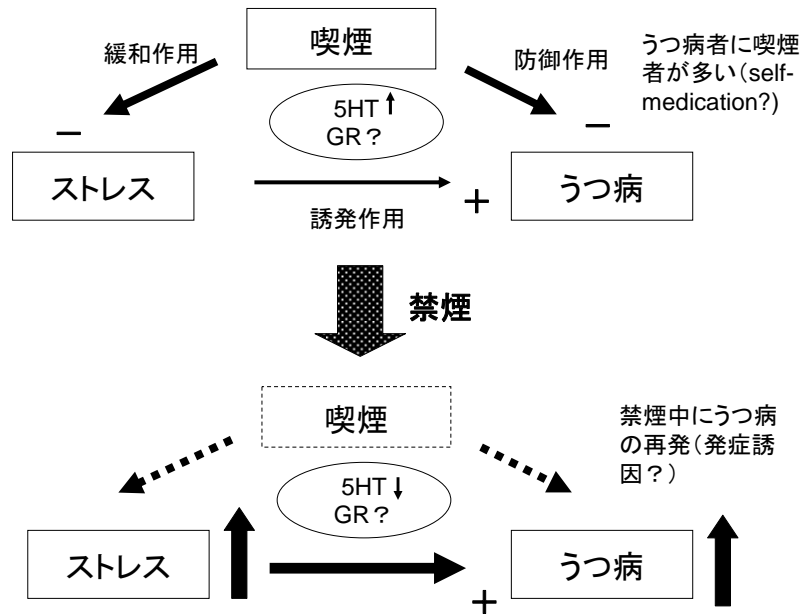


図-1 喫煙とうつ病の関係

3) 学習性無力ラットの設定

LH ラットは、第 1 日の前回避テスト (pre-test)、第 2 日の回避不能テスト (inescapable-test)、第 4 日の後回避テスト (post-test) の 3 つの手順を踏んで分類された。Pre-test と post-test では、それぞれのラットは前方のディスクを引いて離すことによって電撃から逃避できる。電撃は 1 mA のパルスショックで、ストレス開始 30 秒以内にディスクを下方に引いて離すことにより電撃は停止する。電撃回避に失敗するとさらに 30 秒の回避不可能な電撃が与えられ、合計 1 分となる。Pre-test の失敗数が 11 回以上のラットは除外して、以下の実験を行った。試行間隔は 24 秒で、全試行数は 15 回とし、失敗数と反応時間を記録した。Inescapable-test は、pre・post-test と同様のパルスショックを 60 分間、ディスクの引き離しに関係なく与える。この条件下で、学習性無力 LH 群は、「(pre-test の失敗数 ≤ 10) かつ (post-test の失敗数 - pre-test の失敗数 ≥ 5)」を満たすものとした。

4) 結果と考察

(-)ニコチン 1.5 mg/kg/day の投与によって、

回避数の有意減少が認められた。しかし、非活性である (+)-ニコチン 1.5 mg/kg/day では回避数の変化は見られなかった。また (-)-ニコチン 1.5 mg/kg/day による回避数の減少効果は、ニコチン受容体拮抗薬の mecamylamine を併用投与することによって拮抗された。

以上の結果は、学習性無力ラットを対象とすると、慢性のニコチン投与がラットの“うつ病様行動”に拮抗すること、またこの作用はニコチン受容体の拮抗薬で阻害されたことから、ニコチン受容体を介した反応であることが示された。実際、ニコチンパッチがうつ病に効果があったという報告がなされている¹⁰⁾。今後、喫煙によらない中枢ニコチン受容体刺激薬が新しい抗うつ薬として現れてくるかもしれない。

ニコチン離脱とストレス、うつ病

ニコチン離脱時にうつ病が再燃しやすいという疫学的な事実は、脳内のどのような機序を想定すべきであろうか。われわれは一つの可能性として、禁煙時にはストレスに対する反応性が低下するためではないかと考えた。うつ病患者の hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis の異常は、うつ病者で CRH 刺激による ACTH

の反応の鈍化や、dexamethasone 投与後の血漿 cortisol や ACTH の非抑制などから示唆されている¹¹⁾。われわれは、ラットを用いてニコチンの離脱状態を形成し、このときに HPA axis の異常が認められるかを、脳内のグルココルチコイド受容体 (GR) mRNA の発現、dexamethasone 投与による血中 corticosterone の減少、すなわち、デキサメサゾン抑制テスト (DST)、つぎに、拘束ストレスによる血中 corticosterone の上昇などを指標として検討した。

1) ニコチン離脱ラットの作成

Wistar 系雄ラットにニコチン溶液で満たした Alzet minipump を皮下に植え込み、6 mg/kg/day を 12 日間投与した。minipump を取り出し、離脱状態にある 2 日目に以下の実験を行った。

2) グルココルチコイド受容体 mRNA の *in situ* hybridization

海馬・視床下部室傍核・青斑核における GR mRNA の発現を *in situ* hybridization で調べた。non-radioactive *in situ* hybridization は Hashimoto ら¹²⁾ にならって行った。GR mRNA の probe には digoxigenin 標識 UTP による cRNA を用いた。alkaline phosphatase 標識抗 DIG 抗体 (anti-DIG-AP) による反応終了後、発色反応を行い、GR mRNA を検出した。標本の顕微鏡画像を CCD カメラでコンピューターにとりこみ、目的とする領域の gray level を求めた。

3) デキサメサゾン抑制テスト

ニコチン離脱 2 日目の 9:00 に dexamethasone (25 µg/kg) を腹腔内に投与した。投与後 3、6 時間目に尾静脈を小切開して血液をヘマトクリット管に採取し、血中の corticosterone の測定に用いた。

4) 拘束ストレス

ニコチン離脱 2 日目にラットを拘束用のプラスチックチューブに 30 分間挿入した。拘束前、拘束後 30、60、120 分後に尾静脈から血液を少量採取して、血中の corticosterone の測定に用いた。

5) 結果と考察

GR mRNA の発現には有意な変化はみられなかった。また、dexamethasone による血中 corticosterone の減少に対しては、ニコチンの離脱は影響を及ぼさなかった (図-2 左)。しかし、拘束ストレスに対しては、ニコチン離脱ラットは対照に比べて corticosterone の増加が低かった (図-2 右)。以上の結果からニコチン離脱時にはストレスに対する HPA 系の反応性が減弱していることが考えられ、この現象がニコチン離脱時のうつ病の再燃や再発に関連していることが考えられた。

ニコチン離脱はうつ病を誘発する

うつ病では中枢でのモノアミン機能の異常が想定されている (うつ病のモノアミン仮説)。す

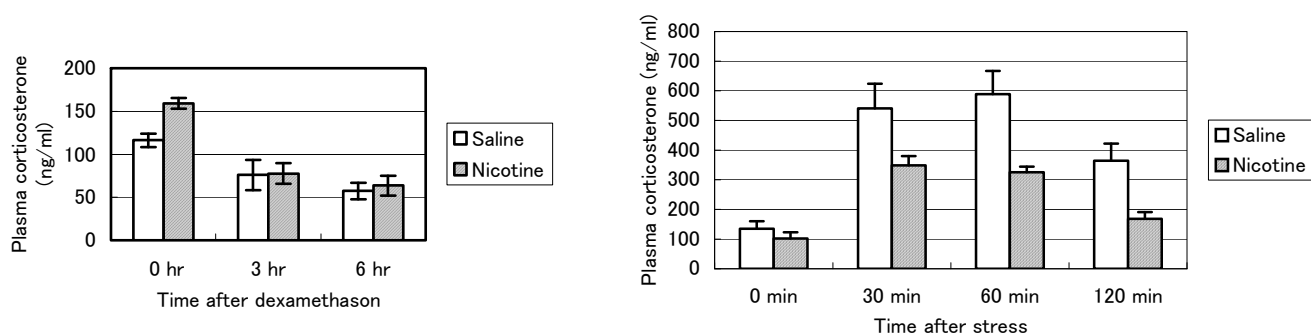


図-2 ニコチン離脱ラットのストレス感受性

左: デキサメサゾン抑制試験、右: 拘束ストレス負荷後の血中コルチコステロンの変化

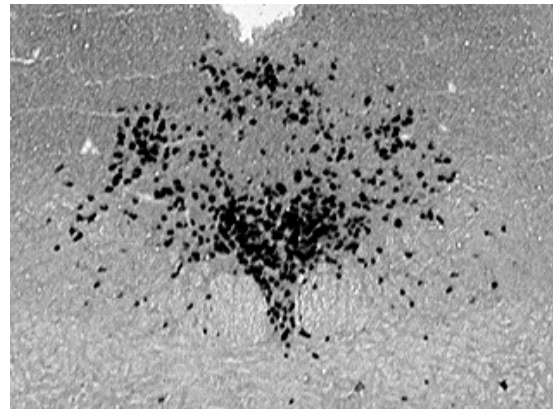
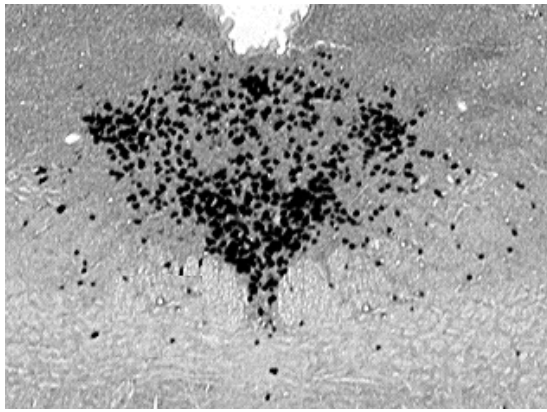


図-3 縫線核におけるニコチン離脱ラットのセロトニントランスポーター mRNA の発現の減少
左: 対照群、右: ニコチン離脱ラット群

なわち、ニコチン離脱時には何らかのモノアミンの機能異常が生じていて、これが禁煙時にうつ病が出現しやすい原因の一つになっているのではないかと考えた。モノアミンの機能は、シナプスでの神経伝達物質の合成・遊離・受容体などの種々の面で検討すべきであるが、今回我々はモノアミンのトランスポーター機能に注目した。

うつ病と 5HT transporter (5HTT) および norepinephrine transporter (NET) との間には、強い関連のあることが、次のことから示唆されている。

- 抗うつ薬の作用機序の一つは 5HTT あるいは NET の阻害である。
- うつ病患者の脳内 5HTT 発現の減少が、PET や SPECT などの脳画像解析で示されている¹³⁾¹⁴⁾。
- うつ病で自殺した患者脳の実験から、5HTT mRNA 量が背側縫線核で低下¹⁵⁾、5HTT 結合能が前頭葉で減少し、自殺傾向と関連している¹⁶⁾。また、NET は青斑核で減少しており¹⁷⁾、シナプスでの NE の利用度の減少を代償するためと解釈されている。

1) ニコチン慢性投与ラットの作成

Wistar 系雄ラット (体重 200-230 g) にニコチン溶液で満たした Alzet minipump を皮下に植え込んだ。ニコチンの排出量は 6 mg/kg/day である。ニコチン慢性投与群は、12 日後にポンプ

が植え込まれたままと殺し脳を取り出した。ニコチン離脱群は、12 日後に minipump を取り出し、さらに 24 時間後にと殺し脳を取り出した。

2) Serotonin, norepinephrine および dopamine transporter mRNA の *in situ* hybridization

縫線核における 5HTT mRNA、青斑核における NET mRNA、および中脳腹側部における dopamine transporter (DAT) mRNA の発現を *in situ* hybridization で調べた。

3) 結果と考察

縫線核での 5HTT mRNA はニコチンの慢性投与により減少していた (図-3)。しかし、青斑核での NET mRNA や中脳腹側部での DAT mRNA の発現には変化がなかった。

動物実験では、急性のニコチンは 5HT の遊離を増やすが、慢性投与すると 5HT の取り込みや合成は減少するという報告が多い¹⁸⁾¹⁹⁾。一方、ニコチンの慢性投与では、うつ病で見られるような 5HT 機能の減少 (合成の低下や取り込みの低下) などが生じる。ニコチンを投与していれば、ニコチンの 5HT 遊離作用により正味の 5HT 伝達は保持されている。ところが、ニコチンの急激な減少 (禁煙) によって、5HT の遊離は減少して、5HT 機能の低下が明らかになる。その結果、うつ病の発症が起こると解釈された。

われわれはさらに抗うつ薬である bupropion をこのニコチン離脱ラットに慢性投与すると、

縫線核における 5HTT mRNA の減少が予防されることを見いだしている。抗うつ薬の bupropion の 5HT に対する作用は、NE や DA に対する作用よりも弱いとされているので、その作用機序については今後の研究が必要である。しかし、すくなくとも臨床的にニコチン離脱時のうつ病再発に対して予防効果があるとされる薬物が、5HTT に対して作用していることは、うつ病の発症に 5HTT 機能が強く関係していることを示唆していると考えられる。

文 献

- 1) Glassman AH. Cigarette smoking: implications for psychiatric illness. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 546-53.
- 2) Kendler KS, Neale MC, MacLean CJ, Heath AC, Eaves LJ, Kessler RC. Smoking and major depression. A causal analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 36-43.
- 3) Breslau N, Peterson EL, Schultz LR, Chilcoat HD, Andreski P. Major depression and stages of smoking. A longitudinal investigation. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 161-6.
- 4) Tsoh JY, Humfleet GL, Munoz RF, Reus VI, Hartz DT, Hall SM. Development of major depression after treatment for smoking cessation. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 368-74.
- 5) Glassman AH, Stetner F, Walsh BT et al. Heavy smokers, smoking cessation, and clonidine. Results of a double-blind, randomized trial. *JAMA* 1988; 259: 2863-6.
- 6) Hurt RD, Sachs DP, Glover ED et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997; 337: 1195-202.
- 7) Semba J, Mataka C, Yamada S, Nankai M, Toru M. Antidepressantlike effects of chronic nicotine on learned helplessness paradigm in rats. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 389-91.
- 8) Semba J, Wakuta M, Maeda J, Suhara T. Nicotine withdrawal induces subsensitivity of hypothalamic-pituitary-adrenal axis to stress in rats: implications for precipitation of depression during smoking cessation. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 215-26.
- 9) Seligman ME. Learned helplessness. *Annu Rev Med* 1972; 23: 407-12.
- 10) Salin-Pascual RJ, Rosas M, Jimenez-Genchi A, Rivera-Meza BL, Delgado-Parra V. Anti-depressant effect of transdermal nicotine patches in nonsmoking patients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 387-9.
- 11) Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23: 477-501.
- 12) Hashimoto T, Obata K. Induction of somatostatin by kainic acid in pyramidal and granule cells of the rat hippocampus. *Neurosci Res* 1991; 12: 514-27.
- 13) Kasper S, Tauscher J, Willeit M et al. Receptor and transporter imaging studies in schizophrenia, depression, bulimia and Tourette's disorder - implications for psychopharmacology. *World J Biol Psychiatry* 2002; 3: 133-46.
- 14) Malison RT, Price LH, Berman R et al. Reduced brain serotonin transporter availability in major depression as measured by [¹²³I]-2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl) tropane and single photon emission computed tomography. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 1090-8.
- 15) Arango V, Underwood MD, Boldrini M et al. Serotonin 1A receptors, serotonin transporter binding and serotonin transporter mRNA expression in the brainstem of depressed suicide victims. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 892-903.
- 16) Alvik A, Haldorsen T, Lindemann R. Consistency of reported alcohol use by pregnant women: anonymous versus confidential questionnaires with item nonresponse differences. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 1444-9.
- 17) Klimek V, Stockmeier C, Overholser J et al. Reduced levels of norepinephrine transporters in the locus coeruleus in major depression. *J Neurosci* 1997; 17: 8451-8.
- 18) Fucile S, Palma E, Eusebi F, Miledi R. Serotonin antagonizes the human neuronal alpha7 nicotinic acetylcholine receptor and becomes an agonist after L248T alpha7 mutation. *Neuroscience* 2002; 110: 169-79.
- 19) Klimek V, Zhu MY, Dilley G et al. Effects of long-term cigarette smoking on the human locus coeruleus. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 821-7.