

2021年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	うつ病マウス脳中セラミド1-リン酸量を減少させる酵素の同定
キーワード	① うつ病、②セラミド1-リン酸、③生理活性スフィンゴ脂質

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	モリト カツヤ 森戸 克弥
配付時の所属先・職位等 (令和3年4月1日現在)	京都薬科大学 薬学部 助教
現在の所属先・職位等 (令和4年7月1日現在)	京都薬科大学 薬学部 助教
プロフィール	2014年3月徳島大学薬学部を卒業後、3年間の製薬企業勤務を経て2017年4月徳島大学大学院に進学、2020年3月博士(薬科学)取得。様々な生理活性脂質の生理学的または病態生理学的な役割を明らかにしたいと考えています。

1. 研究の概要

今日のうつ病治療には薬物療法が欠かせないものとなっているが、その治療成績は十分とは言えない。近年、うつ病発症に生理活性脂質セラミド(Cer)の代謝異常が関与する可能性が報告された。一方、Cerのリン酸化体であるセラミド1-リン酸(C1P)は、細胞増殖・抗アポトーシス作用といった細胞保護性の作用を示す生理活性脂質として近年注目されている。うつ病では海馬での神経新生抑制、すなわち細胞死的な変化が起こっていることから、うつ病発症に脳中C1P減少が関与するという仮説を立て、この仮説の検証を本研究の目的とした。その結果、海馬においてC1P分解酵素のmRNA発現量が有意に増大していることを見出した。この酵素の発現量は脳内炎症(TNF- α 発現量)及びうつ様所見(社会性低下)の程度と相関しており、うつ病発症との関連が示唆されたが、実際の海馬中C1P量に変動はなかった。今後、より局所でC1Pレベルが変動しているのかについて解析を進め、うつ病態において認められる細胞機能異常との関連を明らかにする予定である。

2. 研究の動機、目的

うつ病は精神疾患の中で最も患者数が多く、WHOの推計では全世界におけるうつ病罹患者数は3億人に上るとされている。我が国でも100万人以上がうつ病であると診断されており、うつ病患者では自殺率が高いことから大きな社会問題として認識されている。うつ病発症メカニズムの一つとして、シナプスでの神経伝達物質量の減少、すなわちモノアミン仮説が古くから提唱されており、今日のうつ病治療にはこの仮説に基づくモノアミン類再取り込み阻害薬が用いられる。しかしながら、うつ病患者の約30%は当該薬物治療に抵抗性を示す(K. S. Al-Harbi, *Patient Prefer. Adherence*, **6**, 369, 2012) ことに加え、当該薬物療法は効果発現までに約2~4週間を要する(A. Gulbins *et al.*, *Mol. Psychiatry*, **23**, 2324-2346, 2018) ことから、より効果的な治療薬の開発が望まれている。そこで最近では、うつ病態における海馬での神経新生の抑制が着目されている(A. Du Preez *et al.*, *Brain Behav. Immun.*, **91**, 24-47, 2021)が、どのような分子機構によって海馬での神経新生抑制が起こっているのかは、未だ明らかとなっていない。

スフィンゴ脂質は脳に豊富に含まれる脂質群であり、細胞膜を構成する役割だけでなく、一部の分子種は生理活性物質としても機能する。代表的な生理活性スフィンゴ脂質であるセラミド (Cer) は細胞死や分化の制御に関与することが知られており、興味深いことに、Cer 産生酵素の酸性スフィンゴミエリナーゼの活性増大がうつ病脳で報告されている (E. Gulbins *et al*, *Nat. Med.*, **19**, 934-938, 2013)。

一方、Cer のリン酸化体であるセラミド 1-リン酸 (C1P) は、細胞増殖や抗アポトーシスなど、Cer と反対の作用を示す生理活性スフィンゴ脂質であり、近年着目されている。C1P はセラミドキナーゼ (CerK) によって Cer がリン酸化されることで産生され、この活性は脳で高い (H. van Overloop *et al*, *J. Lipid Res.*, **47**, 268-283, 2006)。これらの知見から申請者は、「海馬における C1P 減少が神経幹細胞の細胞死に寄与し、神経新生が抑制された結果うつ病を発症する」という仮説を立てた。しかし、現在までにうつ病と C1P の関連性を検証した報告は皆無である。うつ病脳で C1P 量を減少させる実体を明らかとできれば、その是正を作用機序とする新規治療薬の開発研究につながることを期待される。そこで本研究では、「うつ病発症時の脳において C1P 量が減少するメカニズムを解明すること」を目的とした。

3. 研究の結果

10 日間の社会敗北ストレス負荷により、ストレス負荷群 12 匹のうち 11 匹がコントロール群と比較して有意に低い社会性を示したことから、これらうつ様所見誘発 (susceptible) 群として解析した。これら susceptible 群とコントロール群の脳組織から海馬及び大脳皮質を分離し、Cer 及び C1P 代謝酵素の mRNA 発現量を RT-qPCR により解析した。その結果、susceptible 群の海馬では C1P 分解酵素 *Plpp1* 及び *Plpp3* の mRNA レベルが有意に増加していた一方で、大脳皮質ではいずれの代謝酵素 mRNA レベルについても有意な変化は認められなかった。また、susceptible 群の海馬では、炎症性サイトカイン TNF- α の mRNA 発現も有意に増大しており、*Plpp1/3* の発現量が多い個体ほど TNF- α の発現量が多く、また社会性が低い傾向にあった。続いて、海馬における *Plpp1/3* 発現増大に伴って C1P 量が減少するかどうかを調べるため、C1P 及び Cer 量を液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC-Q-TOF/MS) により測定した。しかしながら予想に反し、海馬において検出された Cer 及び C1P 分子種はいずれもコントロール群と susceptible 群の間で有意な差はなく、ストレス負荷によって誘導される *Plpp1/3* 発現の増大は、海馬の中でもより局所で起こっている可能性が考えられた。

4. 研究者としてのこれからの展望

本研究によって、これまでにうつ病との関連性が全く報告されていない新たな分子 (*Plpp1/3*) が特定され、その脳内炎症及び社会性低下への関与が示唆された。しかしながら、当該分子の基質及び生成物量は海馬全体として変化がなかったことから、海馬のどの領域の・どの細胞種において *Plpp1/3* 発現が変動しているのか、その結果どのような細胞機能に影響が出ているのか、より詳細に解析する必要がある。本研究課題によって得られる結果は、うつ病のみならず他の精神・神経系領域の疾患の理解に貢献するものと考えている。今後も、生理活性脂質研究を通して社会に貢献できるよう邁進していきたい。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は本研究課題に対して、若手研究者奨励金としてご支援いただき、誠にありがとうございました。現在、本研究課題にて得られた結果を基に、より詳細な検討を実施しています。引き続き本研究で見出した分子を標的としてうつ病発症メカニズムの解明、究極的にはうつ病治療薬の開発に貢献していきたいと考えています。今後とも、基礎研究に対する継続的なご支援を賜りますよう、何卒よろしくごお願い申し上げます。