

2. 公募研究 2) うつ病における海馬 Akt/mTOR シグナルの役割—脳発達から見たうつ病とがんのクロストーク分子機構—

研究代表者： 鹿内 浩樹 (薬学部 薬理学講座 臨床薬理毒理学)
研究分担者： 泉 剛 (薬学部 薬理学講座 臨床薬理毒理学)
寺崎 将 (薬学部 衛生薬学講座 環境衛生学)

【背景】

うつ病は自殺や就業不能の主要な原因であり、大きな社会問題である。健康科学の観点から見ても、うつ病は障害調整生命年(疾病による寿命の短縮と健康を損ねた状態で過ごした期間の和)の4.3%を占め、これは虚血性心疾患(4.1%)や脳血管障害(3.1%)よりも高い。すなわち、うつ病の疾患病態生理解明に向けた基礎研究に対しては、時代的に大きなニーズが存在すると言える。

この社会的使命に応えるべく当研究グループは、生後3週齢のラットに嫌悪ストレスを反復負荷することによって作成されるうつ病モデルラット(幼若期ストレスモデル:3wFS)を用いて、うつ病の病態解明を目指した医学・薬学基礎研究を進めている。このモデル動物は成体(10週齢)でうつ様行動(強制水泳試験で無動時間延長)を示す。この行動はストレス負荷後の抗うつ薬反復投与で拮抗されることから、高い薬理学的妥当性を示すモデル動物であると言える。

Aktシグナルは、脳由来神経成長因子BDNF-TrkB系の下流に位置し、それ自身がハブ分子として細胞増殖や細胞の生存、タンパク合成の制御など基本的な細胞プロセスに関与している。Aktの下流シグナルは非常に多岐に渡っているが、その中で中枢神経疾患領域では近年mTORを介する「Akt/mTORシグナル」が、NMDA受容体拮抗薬ケタミンの即効性抗うつ作用に一部関与していることが報告された。この所見は、うつ病にはAktやmTORの関与する細胞内シグナルの機能的異常が存在する、という仮説を提唱するものである。そこで当研究グループでは、3wFSうつ病モデル動物の海馬におけるmTORタンパクを測定したところ、過剰発現している所見を見出した。

一方でAktやmTORは、細胞が栄養環境に反応して変化する際に作用する因子でもある。特にmTORは老化やがん化に関与する因子であり、がん細胞内で活性が亢進していることが広く知られ、現在2種のmTOR阻害薬が抗がん剤として臨床応用されている。

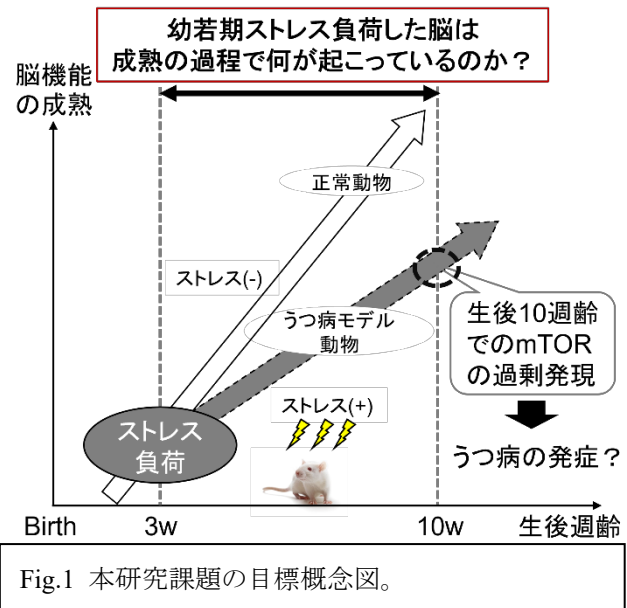
【目的】

以上の所見から、「うつ病」と「がん」には「Akt/mTORシグナル」が共通分子メカニズムとして存在していることがわかる。Akt/mTORシグナルは、その下流に存在する多くのカスケードについて時間をかけて制御することで初めて影響(表現型)が生じる。しかしながら、これまでに当研究グループが得られたうつ病モデル動物における脳内mTORの過剰発現は、時系列的に成体ラット(生後10週齢)の1点のみである。それでは、ストレスを負荷した際に生じるAkt/mTOR

シグナルの異常は、なにがトリガーとなり、成熟の過程で何が起きているのだろうか (Fig.1)。この疑問を明らかにするために、本研究課題では脳機能成熟とストレスによる Akt/mTOR シグナルの変化を時系列的に複数点で解析し、さらに Akt/mTOR を上流で調節する分子を同定するために、mRNA の網羅的マイクロアレイ解析を行った。

【研究方法】

生後 3 週齢のラットに嫌悪ストレスを 5 日間反復負荷することによりうつ病モデル動物 (3wFS) を作製した。サンプリングの時系列 1 点目として、生後 3 週齢時の「ストレス負荷直後 (3w サンプル)」に海馬組織をサンプリングした。時系列 2 点目としては、生後 3 週齢時のストレス負荷後 7 週、すなわち「生後 10 週齢時 (10w サンプル)」にサンプリングした。なお当研究グループのこれまでの結果から、このモデル動物は「海馬」において多くの異常が多く観察されているため、本研究課題では測定脳部位を「海馬」に限局して実施した。サンプリングした海馬組織から mRNA を精製し、Clariom S assay, rat (Thermo Fisher Scientific)を用いて mRNA マイクロアレイ解析を行った。



【成果・考察】

3w サンプルでは、対照群に比較して 3wFS 群に 20 種類の mRNA 発現低下と、7 種類の mRNA 発現増加が認められた。その中でも transthyretin (Ttr) の mRNA 発現は最も低値を示した。Ttr は脳脊髄液中で甲状腺ホルモンであるチロキシンの主要な輸送体であり、近年統合失調症やアルツハイマー病などの神経疾患の患者で異常が報告されているタンパクである。また、大うつ病患者の血漿中で Ttr 量の減少が報告されていることから、うつ病の血清バイオマーカーになることが期待されている。今回の実験では、ストレス負荷直後の脳内でこの Ttr が減少している可能性が示され、このことが脳機能の正常な発達を妨げ、成長後のうつ病発症に影響を与えていることが考えられた。

一方で 10w サンプルでは、対照群に比較して 3wFS 群に 14 種類の mRNA 発現低下と、21 種類の mRNA 発現増加が認められた。その中で肝細胞増殖因子受容体 Met が、最も高発現が認められた。Met の発現はがん細胞の活性化、すなわち腫瘍の成長や血管新生、他の器官への転移を引き起こすタンパクとして知られている。また、KEGG pathway 解析によれば Met の下流には Akt pathway が存在することが報告されている。当研究グループの先行研究で見られた 3wFS 海馬の mTOR タンパクの過剰発現は、Met の発現異常により引き起こされている可能性が考えられた。

昨今、ネグレクトなどの幼若期の身体的・精神的ストレスが、成長後の様々な疾患発症に影響を与えるという報告が多数散見する。今回の研究で得られた結果をシーズとして、うつ病発症の具体的なメカニズムを解明していくことで、将来を担う次世代の子たちを疾患から守り、また同時に新規治療薬の創薬シーズ探索といった形で、一般社会への還元・貢献していきたい。