

世界初、うつ病に関わる新たなタンパク質を発見 ～うつ病の予防・治療に期待～

発表のポイント

- ストレスをかけたマウスでは、脳内の熱ショックタンパク質が減少しており、その発現を増加させるとうつ様症状が改善した。
- 熱ショックタンパク質誘導剤としても知られているテプレノン(胃薬)を飲むことで、副作用性うつ病の発症率が0.62倍に下がることが明らかとなった。
- 新たなメカニズムによるうつ病の予防、治療への手がかりになることが期待される。

発表概要

岡山理科大学と徳島大学病院の共同研究グループは、熱ショックタンパク質(HSP)がうつ病に関わる新たなタンパク質であることを明らかにしました。HSPは体の至る所で発現が見られますが、うつ様行動とHSPとの関係は不明でした。

今回、橋川らの共同研究グループは、ストレスを受けたマウスの脳内ではHSPの発現量が減少している事、HSP誘導剤を飲ませることにより、うつ様症状が改善し、これは脳神経由来栄養因子(BDNF)を増加させるために起こることを明らかにしました。さらに、HSP誘導剤であり胃薬として広く使われているテプレノンを服用している患者さんでは、服用していない患者さんに比べて、副作用性うつ病の出現頻度が低い事も、副作用データベース研究より明らかになりました。テプレノンは胃薬として安全性が確立されている薬剤であり、この研究により、ストレスに対する脳内の分子機構の理解が進むとともに、うつ様症状を訴える患者さんに薬を処方するとき、テプレノンが新たな選択肢となる事が期待されます。

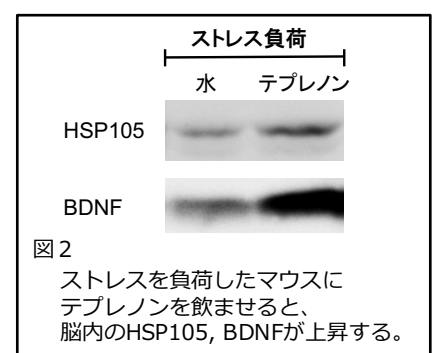
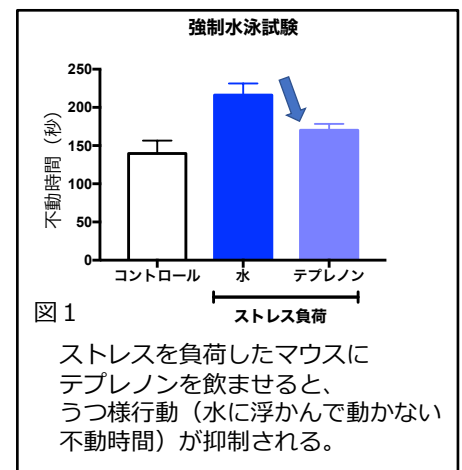
本研究成果は、2017年5月31日(米国東部時間 pm 2:00)に米国科学振興協会(AAAS)が発行する科学誌『Science Advances』にオンライン公開されました。

発表内容

熱ショックタンパク質(HSP)は分子シャペロン(注1)として働き、細胞のホメオスタシスの維持に重要な役割を果たしている。HSPは分子量の違いからHSP105、HSP90、HSP70、HSP60、HSP40、Small HSPなどのファミリーに分類される。脳内に多く発現が見られるのはHSP105であるが、こういった役割を果たしているのかはまだ明らかにされていない。

そこで、マウスにストレスを負荷し、海馬(注2)のHSP発現量の変化を解析したところ、HSP105発現量の著明な低下が見られた。そこで、HSP誘導剤として広く用いられているテプレノンを経口投与したところ、ストレス負荷によるHSP105の減少が抑えられ、うつ様行動(強制水泳試験、尾懸垂試験、社会性行動試験、スクロース嗜好性試験)も改善された(図1)。

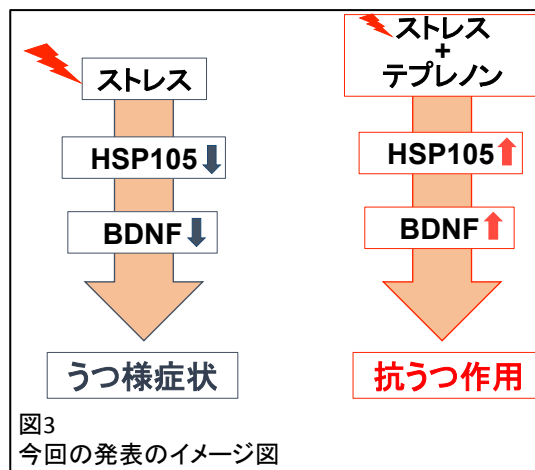
次になぜHSPの増加がうつ様行動の改善に至ったのかを明らかにするため、マウス海馬における神経栄養因子(注3)の発現量を調べたところ、テプレノン投与により脳由来神経栄養因子(BDNF)の増加が見られた(図2)。海馬において神経新生を調べたところ、ストレスにより減少する神経新生能がテプレノン投与により回復することも明らかとなった。また、BDNFの受容体拮抗薬を投与することで、テプレノンによるうつ様行動の改善が阻害された。さらに、HSP105の遺伝子発現を抑制させると、BDNFの量が減少し、うつ様行動の改善が阻害されたことから、テプレノンはHSP105を増加させ、これがBDNFの発現量を促進させることで、うつ様行動の改善を促した事が明らかとなった(図3)。



テプレノンは1984年から広く胃薬として使用されている。動物実験で得られた知見が臨床においても起こり得るのではないかと考え、徳島大学病院薬剤部との共同研究により、副作用データベース(注4)を用いて、2010-2015年の間にアメリカで起こった医薬品による副作用、約233万件を解析した。その結果、うつ様症状の副作用が起こることが知られているインターフェロン製剤服用者において、たまたま胃薬としてテプレノンを共に服用していた患者では、うつ様症状の副作用が著明に少なくなっていた。

以上の結果より、HSP105はうつ様症状に関係する新たな因子であり、胃薬であるテプレノンを経口投与することにより、ストレス負荷によるうつ様症状の改善が認められ、これはHSP105によりBDNFの発現量を増加させているためであると考えられる。

本研究は、うつ様症状とHSP105の関係を世界で初めて明らかにした研究であり、うつ病の予防・治療法として新たにHSPがターゲットとなりうる可能性が示唆された。



用語解説

注1. 分子シャペロン

タンパク質の高次構造や複合体の形成を補助、修復に関与するタンパク質の総称。熱ショックタンパク質(HSP)がよく知られている。

注2. 海馬

記憶や学習能力に関わる脳の場所として知られている。うつ病患者では海馬の著しい萎縮が認められている。

注3. 神経栄養因子

神経細胞の生存、発生、機能に影響する因子。脳由来神経栄養因子(BDNF)、神経成長因子(NGF)、毛様体神経栄養因子(CNTF)などがある。中でもBDNFはうつ病をはじめとした様々な精神疾患に関与することが知られている。

注4. 副作用データベース

FDA(アメリカ食品医薬品局)に有害事象(副作用)レポートの自発報告症例の情報が収載されている。FDA adverse event reporting system (FAERS)は1996年より開始され、報告者は医療専門家、患者、製薬企業など多岐にわたる。

発表雑誌

雑誌名: Science Advances

論文タイトル: HSP105 prevents depression-like behavior by increasing hippocampal brain-derived neurotrophic factor levels in mice

著者: 橋川直也¹、宇高裕太¹、小川琢未¹、田上凌¹、森田裕奈¹、山本紗由美¹、山口悟¹、萱野純史²、座間味義人²、橋川成美¹

1. 岡山理科大学理学部臨床生命科学科

2. 徳島大学病院薬剤部

本件に関するお問い合わせ先

橋川 成美(岡山理科大学理学部臨床生命科学科)

TEL: 086-256-9719 E-mail: hobara@dls.ous.ac.jp

橋川 直也(岡山理科大学理学部臨床生命科学科)

TEL: 086-256-9690 E-mail: hashikawa@dls.ous.ac.jp