

細胞内情報伝達系に注目した気分障害の病態解明

研究代表者：村田哲人（医学部、准教授）

電話：0776-61-8363、メールアドレス：tmurata@u-fukui.ac.jp

共同研究者：小俣直人（医学部、講師）丸岡伸行（医学部、協力研究員）

概 要	
	気分障害の治療薬である気分安定薬の作用機序解明を端緒に、気分障害の病態解明を試みた。ラット新鮮脳切片と $[^{18}\text{F}]$ FDGを用いて代表的な気分安定薬であるリチウムの神経保護効果を検討したところ、リチウムは慢性投与により部位特異的（海馬、前頭皮質、線条体など）に低酸素に対する神経保護効果を発揮した。また、この効果には glycogen synthase kinase 3β (GSK3 β)阻害を契機とする細胞内情報伝達系への影響が重要である可能性が示唆された。そこで、マウスの海馬歯状回における GSK3 β を阻害したところ、強制水泳試験等における無動時間の短縮から抗うつ様効果が観察された。以上より、気分障害の発症には GSK3 β を介する細胞内情報伝達系の異常が関与する可能性が示唆された。
関連キーワード	気分安定薬、リチウム慢性投与、気分障害、神経保護効果、脳部位特異性、GSK3 β

研究の背景

気分障害、特に双極性障害の治療にはリチウムをはじめとする気分安定薬が用いられる。リチウムは50年以上も前にその有効性が見出され、今なお双極性障害に対して頻用される気分安定薬の草分け的存在であるが、その作用機序はいまだ不明である。最近の研究により、リチウムの神経保護効果がヒトの脳におけるリチウムの作用と関係している可能性が指摘されるようになった。しかしこれまでのリチウムに関する基礎的研究が、培養細胞へのリチウムの急性投与や実験動物へのリチウムの慢性投与等にて検討されてきた一方、その臨床効果は長期間の服用継続によって初めて生じるなどリチウムを急性投与した場合と慢性投与した場合のヒトへの効果は異なると考えられる。ま

た、リチウムが脳の各部位に均一に作用しているとは考えにくい。

我々はこれまでに、小動物新鮮脳スライスへのポジトロン標識化合物の集積過程を、時間を追って画像化する dynamic positron autoradiography technique (dPAT) を確立してきた。dPAT と $[^{18}\text{F}]$ 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose ($[^{18}\text{F}]$ FDG)を用いることで、任意の脳部位における脳糖代謝率を経時的に定量評価でき、脳糖代謝率の維持を神経組織機能保持の指標として、神経保護効果の有無について判定が可能である。また、これらの研究で特定された部位ごとに標的となるタンパクの発現変化を調べることで、部位特異的な神経保護効果に関与するタンパクを特定することができる。

研究の目的

リチウムを急性投与した場合と慢性投与した場合の低酸素に対する神経保護効果を脳の様々な部位で比較検討することを目的とする。また、神経

保護効果が観察された部位とされなかった部位でタンパクの発現変化を比較し、リチウムの神経保護効果に関連するタンパクを見出すことを試みる。

研究の成果

1) 脳の様々な部位におけるリチウムの神経保護効果の比較

ラットより脳スライスを作成し、 $[^{18}\text{F}]$ FDG を含んだ Krebs-Ringer 溶液にインキュベートした。10 分毎に新しいイメージングプレートに露光し、それらをスキャンして得られた $[^{18}\text{F}]$ FDG 取り込み画像から各関心領域における脳糖代謝率を定量した。リチウム投与は、12 mM リチウム水を 1 日間（急性投与）あるいは 2 週間（慢性投与）自由に飲ませることで行った。リチウムを急性投与した場合、低酸素負荷後の脳糖代謝率は解析したすべての脳部位で低酸素負荷前のそれより有意に低下した。一方リチウムを慢性投与した場合、低酸素負荷後の海馬、前頭皮質、線条体、小脳における脳糖代謝率は低酸素負荷前の脳糖代謝率とほぼ同じ程度にまで回復したが、視床では低酸素負荷後の脳糖代謝率は低酸素負荷前のそれより有意に低下した（図 1）。

2) 脳部位特異的なリチウムの神経保護効果に関するタンパクの検索

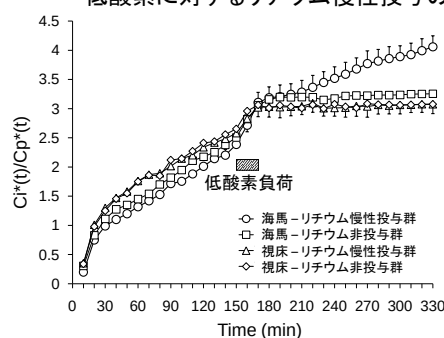
リチウム慢性投与後に海馬および視床それぞれよりタンパクを抽出し、アポトーシス関連因子、神経栄養因子とその調節因子に対してウェスタンブロッティングを施行した。リチウム非投与群と

比べると、不活性型の GSK3 β 、活性型の cAMP response element binding protein (CREB) および brain-derived neurotrophic factor (BDNF) の発現は、海馬では上昇していたが、視床では変化はなかった。

3) 海馬歯状回の GSK3 β 抑制による抗うつ様効果の検討

慢性拘束ストレスを負荷したうつ病モデル動物に対して、RNAi を用いて海馬歯状回の GSK3 β を抑制した。GSK3 β を抑制していない群と比較すると、強制水泳試験および尾懸垂試験において無動時間の短縮が観察された。

図1. 海馬および視床における、低酸素に対するリチウム慢性投与の効果



以上より、気分障害の発症には GSK3 β を介する細胞内情報伝達系の異常が関与する可能性が示唆された。

特記事項・発表論文など

「本研究に関わる学会発表」

1. 小俣直人: なぜ気分安定薬は効くのか? - 分子メカニズムの解明を目指して - 第 174 回北陸精神神経学会, 2009 年 9 月, 福井
2. 小俣直人, 村田哲人, 丸岡伸行, Pablo Moya, Yan Leng, Chi-tso Chiu, Zhifei Wang, Peter Leeds, 藤林靖久, 和田有司, De-Maw Chuang: 部位特異的な神経保護効果による持続的な GSK-3 β 阻害の抗うつ効果. 第 52 回日本神経化学会 日本神経化学会-日本生物学的精神医学会 合同シンポジウム. 2009 年 6 月, 伊香保

「本研究に関わる発表論文」

1. Omata N, Murata T, Takamatsu S, et al.: Neuroprotective effect of chronic lithium treatment against hypoxia in specific brain regions with upregulation of CREB and BDNF but not NGF: comparison with acute lithium treatment. Bipolar Disord. 10:360-8, 2008.
2. Narita K, Murata T, Hamada T, et al.: Adiponectin multimer distribution, not absolute amount of plasma, correlates with depression severity in healthy elderly subjects. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 32:124-7, 2008.