

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：85402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09819

研究課題名(和文) アストロサイトにおけるG蛋白共役型「抗うつ薬受容体」の薬理・臨床応用に関する研究

研究課題名(英文) A pharmacological and clinical study of G protein-coupled antidepressant receptors on astrocytes

研究代表者

竹林 実 (Takebayashi, Minoru)

独立行政法人国立病院機構(呉医療センター臨床研究部)・その他部局等・その他(移行)

研究者番号：60304440

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：グリアにおける抗うつ薬受容体がリゾフォスファチジン酸受容体1(LPA1)であることを明らかにした。さらに、薬理的な検討から、抗うつ薬にはLPA1の活性化作用がある可能性を見いだした。また、うつ病患者の臨床サンプルを用いた検討では、血中及び髄液中のLPAの合成酵素であるオートタキシン(ATX)濃度が健常者と比較して、いずれも有意に低下していることを見いだした。従って、うつ病の病態において、ATX-LPA系が低下しており、グリアのLPA1を活性化することがうつ病治療として有用である可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：I revealed that “antidepressant receptors” on glia were lysophosphatidic acid receptors 1 (LPA1). I also found that antidepressants may have stimulatory effects on LPA1. Further, I found that both blood and cerebrospinal fluid (CSF) levels of autotaxin (ATX), a synthase of LPA, in patients with depression were significantly reduced when compared to healthy controls. Therefore, these results demonstrated a possibility that pathophysiology of depression might be related to abnormality in ATX-LPA axis and that the mechanism of LPA1 activation on glia might be useful for development of antidepressants.

研究分野：精神医学

キーワード：うつ病 グリア 抗うつ薬

1. 研究開始当初の背景

うつ病の病態として、死後脳研究からいくつかの脳の領域のグリア細胞数の低下の指摘がなされており、グリアはうつ病の病態・治療に関与する新しいターゲットとして想定され、近年認識されてきている。申請者は、以前からグリアに着目して、抗うつ薬の神経栄養因子の誘導作用に関して、*in vitro*における抗うつ薬の assay 系を確立してきた。その過程で、抗うつ薬のグリアに直接的に作用する部位が、モノアミンを介さない G 蛋白質共役型の受容体(いわゆる抗うつ薬受容体)として存在することが推測されていたが、長らく不明であった。

2. 研究の目的

抗うつ薬受容体を細胞レベルで特定する。その後、うつ病患者サンプルを用いて、抗うつ薬受容体関連分子が病態や治療のバイオマーカーとなるかどうか患者レベルで検討する。

3. 研究の方法

抗うつ薬の作用を、G 蛋白のインピーダンス波形として測定できる高感度の GPCR 測定機器を用いて電気生理学的に検討する。

抗うつ薬の作用を、薬理・生化学的手法を用いて神経栄養因子発現および細胞内シグナル活性化を指標として検討する。

うつ病患者の血液を採取して、血中の抗うつ薬受容体関連分子を定量し、年齢・性別をマッチさせた健常者群と比較し、さらに治療前後でも検討し、病態および治療反応性との関連について検討する。

4. 研究成果

グリアにおける抗うつ薬受容体がリゾフォスファチジン酸受容体 1 (LPA1)であることを明らかにした。さらに、薬理的な検討から、抗うつ薬には LPA1 の活性化作用がある可能性を見いだした。

うつ病患者の血中及び髄液中の LPA の合成酵素であるオートタキシン (ATX)濃度が健常者と比較して、いずれも有意に低下していることを見いだした。さらに、ATX 血中濃度が抑うつ症状と有意な負の相関をすること、治療により有意に増加することを見出した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計7件)

Hisaoka-Nakashima K, Kajitani N, Kaneko M, Shigetou T, Kasai M, Matsumoto C, Yokoe T, Azuma H, Takebayashi M, Morioka N, Nakata Y.

Amitriptyline induces brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA expression through ERK-dependent modulation of multiple BDNF mRNA variants in primary cultured rat cortical astrocytes and microglia.

Brain Research 1634:57-67, 2016

Shibasaki C, Takebayashi M, Itagaki K, Abe H, Kajitani N, Okada-Tsuchioka M, Yamawaki S.

Altered serum levels of matrix metalloproteinase-2, -9 in response to electroconvulsive therapy for mood disorders.

International Journal of Neuropsychopharmacology 19, 2016
pii: pyw019. doi:
10.1093/ijnp/pyw019

Abe H, Hisaoka-Nakashima K, Kajitani N, Okada-Tsuchioka M, Yano R, Itagaki K, Shibasaki C, Morioka N, Nakata Y, Takebayashi M.

The expression of glial cell line-derived

neurotrophic factor mRNA by antidepressants involves matrix metalloproteinase-9 activation in rat astroglial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 479:907-912, 2016

Kajitani N, Miyano K, Okada-Tsuchioka M, Abe H, Itagaki K, Hisaoka-Nakashima K, Morioka N, Uezono Y, Takebayashi M
Identification of lysophosphatidic acid receptor 1 in astroglial cells as a target for glial cell line-derived neurotrophic factor expression induced by antidepressants.
Journal of Biological Chemistry 291:27364-27370, 2016

Itagaki K, Takebayashi M, Shibasaki C, Kajitani N, Abe H, Okada-Tsuchioka M, Yamawaki S
Factors associated with relapse after a response to electroconvulsive therapy in unipolar versus bipolar depression.
Journal of Affective Disorder, 208:113-119, 2017

Hisaoka-Nakashima K, Matsumoto C, Azuma H, Taki S, Takebayashi M, Nakata Y, Morioka N.
Pharmacological Activation Gi/o Protein Increases Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Production through Fibroblast Growth Factor Receptor and Extracellular Signal-Regulated Kinase Pathway in Primary Cultured Rat Cortical Astrocytes.
Biol Pharm Bull. 40:1759-1766, 2017

Shibasaki C, Itagaki K, Abe H, Kajitani N, Okada-Tsuchioka M, Takebayashi M.
Possible association between serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels and relapse in depressed patients following electroconvulsive therapy (ECT).
Int J Neuropsychopharmacol. 2017 Sep 16. doi: 10.1093/ijnp/pyx086.

〔学会発表〕(計9件)

竹林 実

抗うつ薬および電気けいれん療法のアストロサイトへの作用からみた気分障害の治療戦略
第46回日本神経精神薬理学会年会 7月3-5日, ソウル, 2016

竹林 実, 岡田麻美, 柴崎千代, 板垣圭, 梶谷直人, 安部裕美, 宮野加奈子, 中島一恵, 森岡徳光, 上園保仁
グリアから謎解く精神疾患のトランスレーショナルリサーチ研究 ~気分障害とアストロサイトの観点から~
第38回日本生物学的精神医学会・第59回日本神経化学学会大会 合同大会 9月8-10日, 福岡, 2016

竹林 実

脂質メディエーター・グリア相互作用からみた気分障害の病態と治療
第36回リチウム研究会 4月15日, 東京, 2017

竹林 実

グリアからみたうつ病の治療戦略について
第39回日本生物学的精神医学会・第47回日本神経精神薬理学会 合同大会 9月28-30日, 札幌, 2017

Abe H, Hisaoka-Nakashima K, Kajitani N, Okada-Tsuchioka, Itagaki K, Shibasaki C, Morioka N, Nakata Y, Takebayashi M;

Antidepressant amitriptyline activates matrix metalloproteinase in astroglial cells: involvement in glial cell line-derived neurotrophic factor expression.

30th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology, Seoul, July 3-5, 2016

Shibasaki C, Takebayashi M, Itagaki K, Kajitani N, Okada-Tsuchioka, Yamawaki S:

Altered serum levels of matrix metalloproteinase-2, -9 in response to electroconvulsive therapy for mood disorders.

30th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology, Seoul, July 3-5, 2016

Itagaki K, Shibasaki C, Oga K, Omori W, Kajitani N, Abe H, Okada-Tsuchioka M, Takebayashi M;

Serum levels of autotaxin in major depressive disorders and schizophrenia: a pilot study.

46th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, November, 2016

Itagaki K, Abe H, Shibasaki C, Omori W, Kajitani N, Abe H, Okada-Tsuchioka M, Hattori K, Yoshida S, Kunugi H, Takebayashi M;

Reduced serum and cerebrospinal fluid levels of autotaxin in major depressive disorder

47th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, November, 2017

Kajitani N, Miyano K, Okada-Tsuchioka M, Abe H, Omori W, Itagaki K, Uezono Y, Takebayashi M;

Identification of lysophosphatidic acid receptor 1 in astrocytes as a target for glial cell line-derived neurotrophic factor expression induced by antidepressants.

47th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, November, 2017

[図書](計4件)

竹林 実

バイオマーカーによるうつ病診療の可能性

エシタロプラムのすべて 小山 司(監修)樋口輝彦、平安良雄(編集) pp31-37, 先端医学社, 東京, 2016

Takebayashi M, Hisaoka-Nakashima K, Okada-Tsuchioka M, Shibasaki C, Abe H, Kajitani N:

Depression: A novel mechanism of antidepressant action with a focus on astrocytes.

Advances in Modern Medicine. Taniyama K, Kamiike W (eds), pp220-232, Bentham Science Publishers, Sharjah, UAE, 2017

Shibasaki C, Takebayashi M:

Advances in electroconvulsive therapy for psychiatric disorders

Advances in Modern Medicine. Taniyama K, Kamiike W (eds), pp233-241, Bentham Science Publishers, Sharjah, UAE, 2017

Okada-Tsuchioka M, Shibasaki C,
Takebayashi M:

How does electroconvulsive therapy work
in the brain? –Involvement of the
astrocyte-derived synaptogenic factor,
thrombospondin-1–

Advances in Modern Medicine.
Taniyama K, Kamiike W (eds),
pp242-250, Bentham Science Publishers,
Sharjah, UAE, 2017

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

竹林 実 (TAKEBAYASHI MINORU)

国立病院機構呉医療センター・中国がんセン
ター 精神科・臨床研究部 科長・副部長

研究者番号：60304440

(2) 研究分担者

上園保仁 (UEZONO YASUHIITO)

国立がん研究センター 研究所 分野長

研究者番号：20213340

(3) 連携研究者

岡田麻美 (OKADA MAMI)

国立病院機構呉医療センター・中国がんセン
ター 臨床研究部 研究員

研究者番号：30517280

宮野加奈子 (MIYANO KANAKO)

国立がん研究センター 研究所 研究員

研究者番号：50597888

橋本恵理 (HASHIMOTO ERI)

札幌医科大学 医学部 准教授

研究者番号：30301401

鷓飼 渉 (UKAI WATARU)

札幌医科大学 医学部 准教授

研究者番号：40381256

