

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：85402

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K18883

研究課題名(和文) 難治性うつ病のECT標的分子としてのアストロサイト由来TSP-1に関する研究

研究課題名(英文) Study on the astrocyte-derived TSP-1 as an ECT target molecule of refractory depression.

研究代表者

岡田 麻美 (Okada-Tsuchioka, Mami)

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・研究員(移行)

研究者番号：30517280

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：難治性うつ病の新規標的分子としてシナプス新生関連因子であるTSP-1に着目し、うつ病の病態や電気けいれん療法(ECT)の作用にどのように寄与するのかを明らかにする目的で研究を行った。重症うつ病患者の血清中TSP-1は、女性患者特異的に有意な低下がみられたがECT前後で変化しなかったことから、性別依存的なtrait markerとなる可能性が示唆された。基礎的研究として雄のコルチコステロン慢性投与うつ病モデルにおける海馬シナプス新生関連因子の遺伝子発現を測定したが、有意な変化は見られなかった。今後は性差に着目した検討が必要だと考えられた。

研究成果の概要(英文)：I have focused on synaptogenesis-related factor, thrombospondin-1 (TSP-1), as a novel target molecule of refractory depression. The aim of this study was to clarify how TSP-1 contributes to the pathology of depression and the action of electroconvulsive therapy (ECT). Serum TSP-1 in patients with refractory depression showed a significant decrease specific to female patients but did not change before and after ECT. These results suggest that TSP-1 in serum is possible to be a gender-dependent trait marker.

As basic research, synaptogenesis-related gene expression was investigated in the hippocampus of the male chronically corticosterone-administered depression model, but no significant change was observed. It seems necessary to investigate focusing on gender difference in the future.

研究分野：神経精神薬理学

キーワード：シナプス新生 うつ病 アストロサイト thrombospondin-1 電気けいれん療法

1. 研究開始当初の背景

近年、シナプスの機能異常とうつ病との関連が注目されるようになってきた(Duman and Aghajanian, 2012)。うつ病患者において、ある脳の部位でのシナプス数の減少や、シナプス関連遺伝子の異常が報告されている(Kang et al., 2012, Duric et al., 2013)。一方、強力で抗うつ効果発現の早いケタミンを用いるとシナプス新生が誘導され、慢性ストレスによるシナプス機能異常が回復することが報告されている(Li et al., 2012)。

トロンボスポンジン-1 (thrombospondin-1) は多様なたんぱく質のドメイン構造を有する糖タンパク質である。血小板の顆粒に豊富に含まれ、トロンビン刺激によって分泌される因子として最初に発見された。その他、肺、骨、子宮などの組織、内皮細胞、脂肪細胞などでの発現が報告されている。2005年にはグリアの中でも脳の可塑性に関与する様々な因子を発現するアストロサイトから分泌され、シナプス新生を促進することが報告された(Christpherson et al., 2005)。

当研究室ではこれまでに、ラットの海馬において電気けいれん療法 [electroconvulsive therapy(ECT)] の動物モデルである electroconvulsive seizure(ECS) の複数回施行が海馬において TSP-1 mRNA およびタンパクを有意に増加することを報告した(Okada-Tsuchioka et al., 2014)。そこで本研究では、ECT の施行が必要な重症の気分障害患者の血液、脳脊髄液を収集し、TSP-1 の濃度を検討することを考えた。また、TSP-1 を含むアストロサイト由来シナプス新生関連因子がうつ病の病態に関与するか否かを検討するためうつ病モデルマウスを作成し、脳内の TSP-1 を初めとするシナプス新生関連因子の遺伝子発現変動を検討することを考えた。

2. 研究の目的

難治性うつ病の新規標的分子としてシナプス新生を誘導するアストロサイト由来分泌因子 TSP-1 に着目し、TSP-1 がどのようにうつ病の病態や ECT による抗うつ作用に寄与するかを明らかにする目的で以下の検討を進めた。

3. 研究の方法

【1】ECT を必要とするうつ病患者の血清中 TSP-1 に関する検討：

研究協力者の支援により、文書による説明と同意を得た ECT の施行が必要な重症のうつ病患者、および年齢と性別について統制された健常者の血清および脳脊髄液を採取した。

匿名化かつ検体情報がブラインド化された状態で血清中 TSP-1 を enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法を用いて測定した。

健常者群とうつ病患者群で、性別を加味した血清中 TSP-1 の比較を行った。また、患者群においては、ECT 前後での変化、精神症状の重症度、抗うつ薬の服用量、年齢などとの相関について解析を行った。症状評価は Hamilton Rating Score for Depression (HAM-D) を用いた。抗うつ薬の服用量については、イミプラミン換算値を用いて算出した。

【2】うつ病モデルにおける海馬シナプス新生関連因子に与える影響の検討：

TSP-1 を含むシナプス新生関連因子がうつ病の病態に関与する可能性を検証するため、コルチコステロン慢性投与による雄のうつ病モデルマウスを作成し、海馬組織から mRNA を抽出後、real time PCR を用いて、シナプス新生関連因子 (TSP-1, Glypican-4, Secreted protein acidic and rich in cysteine: SPARC) の mRNA を測定した。

4. 研究成果

【1】健常者と重症のうつ病患者を比較したところ、女性のうつ病患者において血清中 TSP-1 の有意な低下が見られた ($p < 0.05$)。患者群について ECT 前後の比較を行ったが、有意な変化は見られなかった。また、精神症状、抗うつ薬の服用量、年齢との相関も見られなかった。血清中の TSP-1 の主要な貯蔵部位である血小板の数自体については群間の差は見られなかった。従って、今回の検討で見られた TSP-1 値の差は、血液に含まれる血小板数の差を直接反映しているわけではなく、何らかのメカニズムを介して女性患者で特異的に減少している可能性が考えられた。血清中 TSP-1 が性別依存的な trait marker となる可能性が示唆された。

脳脊髄液中の TSP-1 を測定する基礎検討を行ったが、現在の検討技術では検出感度以下であった。従って、健常者とうつ病患者との差を比較することは困難であると考えられた。

【2】コルチコステロン慢性投与モデルは、ショ糖嗜好性試験で評価したところ、有意なうつ病様行動変化を示す事を確認した (vehicle 群: $80.8 \pm 1.7\%$ vs コルチコステロン投与群: $65.1 \pm 2.7\%$, $p < 0.001$)。しかしながら、同様の動物の海馬から mRNA を抽出し、TSP-1, Glypican-4, SPARC mRNA 発現量を検討したところ vehicle 群と差は見られなかった。うつ病の病態とシナプス新生関連因子との関係を明らかにするには、性差、異なる脳部位あるいは異なるうつ病モデルでの検討も今後必要になると考えられた。

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4件)

(1) 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).

International Journal of Neuropsychopharmacology, 査読有, 21, 2018, 236-241.

doi: 10.1093/ijnp/pyx086.

(2) 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 Disorders. 208, 査読有, 2017, 113-119.

doi: 10.1016/j.jad.2016.08.047.

(3) 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.

The Journal of Biological Chemistry, 査読有, 291, 2016, 27364-27370.

doi: 10.1074/jbc.M116.753871.

(4) 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, 査読有, 479, 2016,
907-912.
doi: 10.1016/j.bbrc.2016.09.070.

[学会発表](計 11 件)

- (1) 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. Society for Neuroscience 2017, 2017/11/11-15, Washington DC
- (2) Itagaki K, Abe H, Shibasaki C, Omori W, Kajitani N, **Okada-Tsuchioka M**, Hattori K, Yoshida S, Kunugi H, Takebayashi M: Reduced serum and cerebrospinal fluid levels of autotaxin in major depressive disorder. Society for Neuroscience 2017, 2017/11/11-15, Washington DC
- (3) **岡田麻美**, 梶谷直人, 宮野加奈子, 安部裕美, 大盛 航, 板垣 圭, 上園保仁, 竹林 実: アストロサイトを標的とした新たな抗うつ薬の作用点としての LPA1 の可能性.
第 36 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会、2017 年 10 月 27 - 28 日、東京
- (4) 安部裕美, 梶谷直人, **岡田麻美**, 板垣 圭, 大盛 航, 二五田基文, 竹林 実: アストロサイトにおいて抗うつ薬は Src チロシンキナーゼ/MMP-9 カスケードを介してグリア細胞株由来神経栄養因子(GDNF)産生を誘導する.

第 36 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会、2017 年 10 月 27 - 28 日、東京

- (5) 大盛 航, 服部功太郎, **岡田麻美**, 梶谷直人, 安部裕美, 板垣 圭, 吉田寿美子, 功刀 浩, 竹林 実: 精神疾患における脳脊髄液 (CSF) 中の Matrix metalloproteinase (MMP)に関する検討.
第 36 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会、2017 年 10 月 27 - 28 日、東京
- (6) 安部裕美, 梶谷直人, **岡田麻美**, 板垣 圭, 大盛 航, 二五田基文, 竹林 実: 抗うつ薬はアストロサイトにおいて Src チロシンキナーゼ/MMP-9 カスケードを介してグリア細胞株由来神経栄養因子産生を誘導する.
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 合同年会、2017 年 9 月 28 - 30 日、札幌
- (7) 梶谷直人, 宮野加奈子, **岡田麻美**, 安部裕美, 板垣 圭, 中島一恵, 森岡徳光, 上園保仁, 竹林 実: アストロサイトにおける GDNF 産生に關与する抗うつ薬受容体 LPA1 の同定.
次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2017、2017 年 8 月 29 日、京都
- (8) 梶谷直人, 宮野加奈子, **岡田麻美**, 安部裕美, 板垣 圭, 上園保仁, 竹林 実: アストロサイトにおいて GDNF 産生作用を導く新たな「抗うつ薬受容体」の同定.
第 35 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会、2016 年 11 月 4 - 5 日、山口
- (9) 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

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 回日本神経化学会大会 合同年会、2016 年 9 月 8 - 10 日、福岡

(10) 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. Society for Neuroscience 2016, 2016/11/12-16, San Diego

(11) Abe H, Hisaoka-Nakashima K, Kajitani N, Okada-Tsuchioka M, 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, 2016/7/3-5, Seoul

〔図書〕(計 1 件)

Okada-Tsuchioka M, Shibasaki C, Takebayashi M: How does electroconvulsive therapy work in the brain? -Involvement of the astrocyte-derived synaptogenic factor, thrombospondin-1-

In: Advance in modern medicine. Eds., by Taniyama K and Kamiike W, pp242-250, Bentham Science, Sharjah UAE, 査読有, 2017, 488.

〔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

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

http://gw1.kure-nh.go.jp/department/clinical_research/

国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター 精神科

<http://gw1.kure-nh.go.jp/department/psychiatry/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

岡田麻美 (OKADA-TSUCHIOKA 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