

令和 5 年 5 月 3 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18H02756

研究課題名(和文) うつ病のグリア抗うつ薬受容体(LPA1)を基盤とした創薬・バイオマーカー研究

研究課題名(英文) Study of drug discovery and biomarker for depression based on glial antidepressant receptor (LPA1)

研究代表者

竹林 実 (Takebayashi, Minoru)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・教授

研究者番号：60304440

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：うつ病患者において、リゾリン脂質の一つであるドコサヘキサエン酸-リゾフォスファチジン酸(DHA-LPA)およびLPA合成酵素であるオートタキシンが低下し、抑うつ症状と関連していた。一方、プレクリニカル研究で、LPA受容体1(LPA1)アゴニストが、抗うつ効果を有することを明らかにし、既存治療薬ライブラリーを用いてLPA1アッセイによる一次スクリーニングを行った。まとめると、うつ病の病態にリゾリン脂質代謝異常の可能性を見出し、さらにLPA1アゴニストが新しい創薬の標的分子となることを明らかにして、ドラッグリポジショニングの基盤づくりを行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

うつ病は近年増加が著しく2020年の障害調整生存年(DALY)で虚血性心疾患に次ぐ2位で、社会経済的な影響が大きい疾患である。特に難治化が問題となっているうつ病において、今までの病態理解・創薬の視点と大きく異なった、脂質メディエーターという新しい視点の生物学的病態を明らかにして、その病態に基づいた治療標的を明らかにした。従って、今回の発見は新しいうつ病治療薬や栄養療法の開発につながる可能性があり、学術的意義や社会的意義は高いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In patients with depression, docosahexaenoic acid-lysophosphatidic acid (DHA-LPA), a lysophospholipid, and autotaxin, an LPA synthase, were decreased and correlated with depressive symptoms. On the other hand, preclinical studies revealed that LPA receptor 1 (LPA1) agonists have antidepressant effects, and a library of existing therapeutic agents was used for primary screening with the LPA1 assay. In summary, we discovered the possibility of abnormal lysophospholipid metabolism in the pathogenesis of depression, and furthermore, identified LPA1 agonists as new drug target molecules, creating the basis for drug repositioning.

研究分野：精神医学

キーワード：うつ病 リゾリン脂質代謝 リゾフォスファチジン酸 リゾフォスファチジン酸受容体1 抗うつ薬
創薬 栄養療法

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本邦の5大疾病の中で精神疾患は最も多く、特にうつ病は増加が著しく2020年の障害調整生存年(DALY)で虚血性心疾患に次ぐ2位で、社会経済的な影響が大きい疾患である。脳神経とくにモノアミン神経を中心に病態解明や創薬が行われてきたが、治療抵抗例が30%近くにも上ることから、新しい視点からの病態解明と創薬が求められている。

申請者の研究グループは、神経以外のグリア細胞に着目して研究を行ってきた。既存のうつ病治療薬である抗うつ薬が、グリア細胞に直接作用して、うつ病関連の神経栄養因子(グリア細胞由来神経栄養因子GDNFなど)の発現増加を誘導することを見出した。また、うつ病患者血液中のGDNF濃度が低下していることも見出したことから、これらを総合してうつ病の病態・治療にはモノアミン神経に加えて、グリアが新たに関与していることを推測した。さらに、具体的なグリアの標的分子を明らかにするために、既存の抗うつ薬の中で特に抗うつ作用が強力であることが知られている三環系抗うつ薬(TCA)のGDNF誘導作用に着目して、様々なin vitroでの検討を行ったところ、最終的にG蛋白共有型受容体の一つであるリゾフォスファチジン酸1受容体(LPA1)が治療標的分子であることを見出した。

2. 研究の目的

申請者のグループで独自に見出したグリア抗うつ薬受容体(LPA1)を基盤として、うつ病治療薬の創薬とうつ病のバイオマーカーの探索を行うことが本研究の目的である。

3. 研究の方法

(1)正常マウス脳においてLPA1の分布を明らかにした上で、うつ病のモデルマウスを用いて、TCAの抗うつ効果がLPA1を介しているかどうかを行動学的に明らかにする。

(2)LPA1の高感度のTGF切断アッセイ系[Nat Methods(2012)]を、分担研究者であり開発者である井上飛鳥教授の指導の下に導入する。その後、TCAのLPA1への作用機構およびシグナリングプロファイルを詳細に解析する。次にドラッグリポジショニングの目的で、東京大学創薬機構(BINDS)から既存治療薬の化合物ライブラリーの提供をうけて、TCAと同じプロファイルにマッチする既存治療薬のスクリーニングを行い候補治療薬を選定する。

(3)うつ病患者の血液と脳脊髄液を用いて、LPA1の内因性リガンドであるLPAおよびその合成酵素であるオートタキシン(ATX)の濃度を測定し、症状との相関を検討し、バイオマーカーとしての妥当性を検証する。

4. 研究成果

(1)正常マウス脳において、LPA1は海馬を含む広範囲の脳部位に分布し、細胞腫の大部分はグリアであり、オリゴデンドロサイトとアストロサイトに発現していた。一方、神経やミクログリアには発現していなかった。コルチコステロン慢性投与うつ病モデルを確立し、TCAの一つであるアミトリプチリン(AMI)の慢性投与による抗うつ効果を実験的に確認した。そのAMIによる抗うつ効果は、LPA1アンタゴニストやLPA1ヘテロノックアウトマウスにより、有意に抑制された。また、マウス海馬にLPA1アゴニストを入れた持続ポンプを装着し慢性投与したところ、抗うつ効果を示した。従って、うつ病モデルマウスにおけるAMIの抗うつ効果は、海馬などのグリアに発現するLPA1へのアゴニスト作用を介していると考えられた。

(2)AMI磁気ビーズを作成し免疫沈降法を用いて、AMIがLPA1に直接結合することを明らかにした。次に、LPA1下流のG蛋白質シグナルと β -アレスチンシグナルの2つの活性化を指標とするLPA1のアッセイ系を確立した。AMIを含めたTCAは、LPA1の特徴的なバイアス型アゴニストであることを明らかにした。AMIと同じようなプロファイルを有する既存治療薬を探索するために、約1600種類の既存治療薬化合物を対象として、LPA1アッセイ系を用いてスクリーニングを行った。その結果、約50の化合物が一次スクリーニングとして見出された。

(3)LPA1の内因性リガンドであるリゾリン脂質メディエーターLPAおよびLPA合成酵素(ATX)をうつ病患者サンプル(血液・脳脊髄液)を用いて、質量分析法およびELISA法を用いて測定したところ、健常群と比べてうつ病患者群で有意な低下を見出した。特に、LPAは非常に多くの分子種の存在が知られているが、脳脊髄液を網羅的に調べたところドコサヘキサエン酸-LPA(DHA-LPA)のみが有意に低下し、一部の抑うつ症状スコアと負の相関を示していた。また、血中ATXもうつ病患者群で有意に低下しており、抑うつ症状トータルスコアと負の相関を示していた。

5. まとめ

うつ病の病態として、グリアを基盤としたリゾリン脂質代謝障害が示唆され、バイオマーカーの

候補として脳脊髄液中 DHA-LPA および血中 ATX を見出した。また、うつ病モデルマウスを用いた *in vivo* 実験においても LPA1 がうつ病治療標的分子として有用であることを検証した。さらに TCA と類似した LPA1 シグナリングプロファイルを有する既存治療薬のスクリーニングを行い、候補化合物を絞り込むことができた。今後は、これらの知見を土台として、うつ病患者のリゾリン脂質代謝障害の病態に基づいた層別化、その病態を踏まえた LPA1 を治療標的分子とした新規抗うつ薬のドラッグリポジショニングや医師主導治験にむけた取り組みを行いたいと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Omori Wataru, Kano Kuniyuki, Hattori Kotaro, Kajitani Naoto, Okada-Tsuchioka Mami, Boku Shuken, Kunugi Hiroshi, Aoki Junken, Takebayashi Minoru	4. 巻 24
2. 論文標題 Reduced Cerebrospinal Fluid Levels of Lysophosphatidic Acid Docosahexaenoic Acid in Patients With Major Depressive Disorder and Schizophrenia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Neuropsychopharmacology	6. 最初と最後の頁 948 ~ 955
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ijnp/pyab044	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ito Naofumi, et al., Takebayashi Hirohide, Takebayashi Minoru, Oike Yuichi, Nakagata Naomi, Shimamura Kenji, Holtzman Michael J., Takahashi Yoshiko, Guillemot Francois, Miyakawa Tsuyoshi, Sawamoto Kazunobu, Ohta Kunimasa	4. 巻 13
2. 論文標題 Dysfunction of the proteoglycan Tsukushi causes hydrocephalus through altered neurogenesis in the subventricular zone in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 eaay7896
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scitranslmed.aay7896	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Ikegame Tempei, Hidaka Yosuke, Nakachi Yutaka, Murata Yui, Watanabe Risa, Sugawara Hiroko, Asai Tatsuro, Kiyota Emi, Saito Takeo, Ikeda Masashi, Sasaki Tsukasa, Hashimoto Mamoru, Ishikawa Tomohisa, Takebayashi Minoru, Iwata Nakao, Kakiuchi Chihiro, Kato Tadafumi, Kasai Kiyoto, Bundo Miki, Iwamoto Kazuya	4. 巻 11
2. 論文標題 Identification and functional characterization of the extremely long allele of the serotonin transporter-linked polymorphic region	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-021-01242-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 竹林 実	4. 巻 32(1)
2. 論文標題 気分障害におけるグリア研究と創薬に向けた試み	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本生物学的精神医学雑誌	6. 最初と最後の頁 44-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 岡田 麻美, 大盛 航, 梶谷 直人, 竹林 実	4. 巻 61(8)
2. 論文標題 脳内変化を反映する脳由来エクソソームに着目したうつ病の診断および治療反応性バイオマーカーの探索研究	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 医療の広場	6. 最初と最後の頁 11-14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 竹林 実	4. 巻 36(3)
2. 論文標題 単極性気分障害(うつ病)を治療するための標準的知識と技術	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 精神科治療学	6. 最初と最後の頁 251-255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kajitani Naoto, Okada-Tsuchioka Mami, Kano Kuniyuki, Omori Wataru, Boku Shuken, Aoki Junken, Takebayashi Minoru	4. 巻 531
2. 論文標題 Differential anatomical and cellular expression of lysophosphatidic acid receptor 1 in adult mouse brain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 89 ~ 95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.05.068	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hisaoka Nakashima Kazue, Yokoe Toshiki, Watanabe Shintaro, Nakamura Yoki, Kajitani Naoto, Okada Tsuchioka Mami, Takebayashi Minoru, Nakata Yoshihiro, Morioka Norimitsu	4. 巻 158
2. 論文標題 Lysophosphatidic acid induces thrombospondin 1 production in primary cultured rat cortical astrocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neurochemistry	6. 最初と最後の頁 849-864
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jnc.15227	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Omori Wataru, Hattori Kotaro, Kajitani Naoto, Okada-Tsuchioka Mami, Boku Shuken, Kunugi Hiroshi, Okamoto Yasumasa, Takebayashi Minoru	4. 巻 23
2. 論文標題 Increased Matrix Metalloproteinases in Cerebrospinal Fluids of Patients With Major Depressive Disorder and Schizophrenia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Neuropsychopharmacology	6. 最初と最後の頁 713 ~ 720
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ijnp/pyaa049	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Itagaki K, Takebayashi M, Abe H, Shibasaki C, Kajitani N, Okada-Tsuchioka M, Hattori K, Yoshida S, Kunugi H, Yamawaki S.	4. 巻 22
2. 論文標題 Reduced serum and cerebrospinal fluid levels of autotaxin in major depressive disorder.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Neuropsychopharmacology	6. 最初と最後の頁 261-269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okada-Tsuchioka M, Omori W, Kajitani N, Shibasaki C, Itagaki K, Takebayashi M.	4. 巻 40
2. 論文標題 Decreased serum levels of thrombospondin-1 in female depressed patients.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 39-45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kajitani N, Okada-Tsuchioka M, Kano K, Omori W, Boku S, Aoki J, Takebayashi M	4. 巻 531
2. 論文標題 Differential anatomical and cellular expression of lysophosphatidic acid receptor 1 in adult mouse brain.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 89-95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Itagaki K, Takebayashi M, Abe H, Shibasaki C, Kajitani N, Okada-Tsuchioka M, Hattori K, Yoshida S, Kunugi H, Yamawaki S.	4. 巻 22
2. 論文標題 Reduced serum and cerebrospinal fluid levels of autotaxin in major depressive disorder	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Neuropsychopharmacology	6. 最初と最後の頁 261-269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ijnp/pyz005.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Abe H, Kajitani N, Okada-Tsuchioka M, Omori W, Yatsumoto M, Takebayashi M	4. 巻 39
2. 論文標題 Antidepressant amitriptyline-induced matrix metalloproteinase-9 activation is mediated by Src family tyrosine kinase, which leads to glial cell line-derived neurotrophic factor mRNA expression in rat astroglial cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacol Rep.	6. 最初と最後の頁 156-163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12055	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kajitani Naoto, Okada-Tsuchioka Mami, Inoue Asuka, Miyano Kanako, Masuda Takeshi, Boku Shuken, Iwamoto Kazuya, Ohtsuki Sumio, Uezono Yasuhito, Aoki Junken, Takebayashi Minoru	4. 巻 in press
2. 論文標題 G protein-biased LPAR1 agonism promotes prototypic antidepressant effects	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2022.11.02.514841	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okada-Tsuchioka Mami, Kajitani Naoto, Omori Wataru, Kurashige Takashi, Boku Shuken, Takebayashi Minoru	4. 巻 627
2. 論文標題 Tetraspanin heterogeneity of small extracellular vesicles in human biofluids and brain tissue	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 146 ~ 151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.08.025	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 竹林 実
2. 発表標題 気分障害におけるグリア病態研究と創薬に向けた試み
3. 学会等名 第50回日本神経精神薬理学会年会 第42回日本生物学的精神医学会年会 第4回日本精神薬学会総会・学術集会合同年会ON LINE（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kajitani N, Okada-Tsuchioka M, Abe H, Omori W, Itagaki K, Machino A, Takebayashi M.
2. 発表標題 Distribution of multiple lysophosphatidic acid receptors in adult mouse brain.
3. 学会等名 Neuroscience 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Omori W, Kano K, Hattori K, Kajitani N, Itagaki K, Okada-Tsuchioka M, Abe H, Machino A, Inoue A, Kunugi H, Aoki J, Takebayashi M.
2. 発表標題 Abnormality in metabolism of docosahexaenoic acid-lysophosphatidic acid(DHA-LPA) in major depressive disorder and schizophrenia
3. 学会等名 Neuroscience 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Abe H, Kajitani N, Okada-Tsuchioka M, Omori W, Yatsumoto M, Takebayashi M.
2. 発表標題 Antidepressant induces glial cell line-derived neurotrophic factor production through G _{i/o} -coupled lysophosphatidic acid receptor 1/Src tyrosine kinase/matrix metalloproteinase-9 cascade in rat astroglial cells.
3. 学会等名 AsCNP2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Omori W, Hattori K, Okada-Tsuchioka M, Itagaki K, Kajitani N, Abe H, Kunugi H, Takebayashi M
2. 発表標題 Altered cerebrospinal fluid levels of matrix metalloproteinases in mood disorders and schizophrenia.
3. 学会等名 Neuroscience 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kajitani N, Okada-Tsuchioka M, Abe H, Omori W, Itagaki K, Takebayashi M.
2. 発表標題 Cellular localization of lysophosphatidic acid receptor 1 in the mouse brain
3. 学会等名 Neuroscience 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梶谷直人, 岡田麻美, 朴秀賢, 竹林実
2. 発表標題 うつ病の病態メカニズムにおけるリゾホスファチジン酸受容体の役割
3. 学会等名 第44回日本生物学的精神医学会・第32回日本臨床精神神経薬理学会・第52回日本神経精神薬理学会年会・第6回日本精神薬学会総会・学術集会 4学会合同年会(BPCNPPPP4学会合同年会) (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Koga Y, Miyako K, Kajitani N, Boku S, Takebayashi M
2. 発表標題 Comprehensive analysis of gene expression hippocampal astrocytes in a model of depression
3. 学会等名 Neuroscience 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Miyako K, Koga Y, Kajitani N, Boku S, Takebayashi M.
2. 発表標題 Establishment of a clinical setting-associated behavioral model of ECT and investigation of the mechanism of action of ECT with focus on astrocytes
3. 学会等名 Neuroscience 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Boku S, Toda H, Koga M. Kajitani N, Takebayashi M.
2. 発表標題 Neonatal maternal separation-induced alternation of miRNAs and their possibility as biomarkers of major depressive disorder.
3. 学会等名 Neuroscience 2022
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>熊本大学大学院 生命科学研究部神経精神医学講座 https://www.kumamoto-neuropsych.jp/</p>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	功刀 浩 (Kunugi Hiroshi) (40234471)	帝京大学・医学部・教授 (32643)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	井上 飛鳥 (Inoue Asuka) (50525813)	東北大学・薬学研究科・教授 (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関