

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09816

研究課題名(和文) 精神科治療が脳神経細胞内オートファジー信号に与える影響の探索

研究課題名(英文) Alteration of autophagy signaling in the brain by psychiatric treatments

研究代表者

丹生谷 正史 (NIBUYA, Masashi)

東北医科薬科大学・医学部・講師

研究者番号：00228256

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：膜内の信号伝達の要である脂質ラフトを裏打ちする機能蛋白、さらに各種エンドソーム膜上に発現されるGTPase蛋白の、電気けいれん療法後の発現変化を観察し、10日間の抗うつ効果を有する電気痙攣刺激によって、発現が亢進することを見出した。背側海馬領域は情報処理に関与しており、腹側海馬領域はストレス処理、感情機構に関与しているとされている。さらに、電気痙攣刺激により、腹側背側海馬領域にて脳由来神経栄養因子蛋白の発現亢進、その受容体であるTrkB蛋白のリン酸化亢進(この蛋白の発現自体はリガンド上昇によるadaptation機構によって発現低下している)を確認した。

研究成果の概要(英文)：Analyses revealed significantly upregulated expression of endocytosis-related proteins following 10-day electroconvulsive seizure (ECS) treatment in rat hippocampal homogenates and hippocampal lipid raft fractions. We consider that the membrane trafficking machinery that transports functional proteins in the neuronal cells and from or into the synaptic membranes is one of the new candidates supporting the cellular and behavioral neuroplastic profiles of ECT administrations.

The exact activation of BDNF/TrkB signaling following multiple ECS treatments has not been well elucidated. We demonstrated increased phosphorylation as well as decreased expression of the full-length TrkB receptor in both dorsal and ventral hippocampal regions of rats after a 10-day ECS treatment. Our results indicate that the hippocampal BDNF/TrkB signaling pathway is activated by ECS treatments despite the ligand-induced down-regulation of the full-length TrkB receptor.

研究分野：精神医学

キーワード：autophagy endocytosis BDNF TrkB ECT stress hippocampus lipid raft

1. 研究開始当初の背景

オートファジー-autophagy、エンドサイトーシス endocytosis は細胞内膜輸送 membrane trafficking を担当している。ライソソームへ機能蛋白を引渡し陳旧蛋白を解体したり、エンドサイトーシスでは再び必要部位へと機能蛋白を最配置する機能が細胞内膜輸送である。即ち、エンドサイトーシスによって、膜部位から細胞内へと移動する機能蛋白は大きく分けて2つの経路をとる。オートファジー経路を介してライソソームと融合して解体再利用されるか、リサイクリングエンドソームを介して必要膜部位に再配置されるかである。中枢神経系神経細胞においては、いずれの場合も環境刺激に応じて神経細胞が柔軟に対応する神経可塑性機構を構成するメカニズムである。

2. 研究の目的

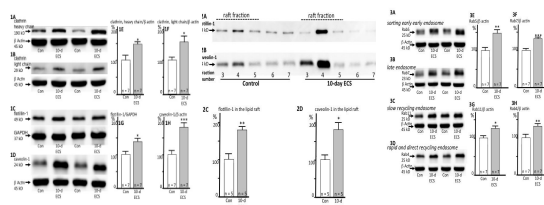
細胞内膜輸送機構が精神科治療、精神疾患とどのような関連を持つのかを、意欲的に解析しようというのが本研究である。神経可塑性が結果的に行動学的レジリエンス、ストレス耐性を生むと当研究グループは考え、海馬領域に焦点を当てて研究を施行している。現時点の認識では、背側海馬領域は情報処理に関与しており、腹側海馬領域はストレス処理、感情機構に関与しているとされている。

3. 研究の方法

最も抗うつ作用の強い電気けいれん療法の動物モデルである10日間電気痙攣ショックのラットへの投与を用いて研究を施行した。検体はラット海馬を全体、腹側・背側海馬で採取し、さらに必要に応じてはシュクロース勾配法によって膜分画を抽出している。解析方法は蛋白定量法としてウエスタンブロット法を用いている。

4. 研究成果

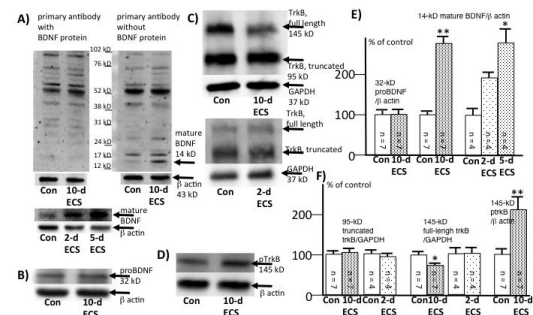
エンドサイトーシス機構、オートファジー機構が強い抗うつ作用を有する、電気痙攣刺激によって機能亢進している可能性を、期間中に示し、海外雑誌へと投稿し受理、出版されている。



上図では、ショ糖勾配超遠心によって脂質ラフト分画 (raft fraction) を分離しその部

位中での機能蛋白の発現量の変化を観察した。この脂質ラフト部位には多くの受容体、その関連蛋白、エンドサイトーシス関連蛋白をふくめ多くの機能蛋白が局在しており、神経可塑性に強く関与していることが想定されている。エンドサイトーシス関連の機能蛋白が電気けいれん療法によって発現更新していることを示した。

さらに電気痙攣刺激により、腹側背側海馬領域にて脳由来神経栄養因子蛋白の発現亢進、その受容体であるTrkB蛋白のリン酸化亢進 (この蛋白の発現自体はリガンド上昇による adaptation機構によって発現低下している) を確認し、海外雑誌へと投稿し受理、出版されている。



上図では生体の可塑性を読み取ることができる。10日間の電気けいれん療法 (10-d ECS) でラット脳内海馬 (この図とは別にストレス、感情に関与するとされる腹側海馬部分の同様のデータも提示している) のBDNF (brain derived neurotrophic factor) 発現亢進にともなって、ライガンド依存的にその受容体TrkBの発現が低下しているものの、受容体の活性化されたリン酸化TrkBの発現は亢進していることを示している。受容体の発現の調節にはエンドサイトーシス、それ以降の細胞内異化過程であるオートファジーが関与していると考えられた。

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8件、すべて査読あり)

1) Sakurada K, Kozaru T, Yamada K, Nibuya M* (*corresponding author), Nagata K,

Suzuki E. Allergy to chlorpromazine and valproic acid following carbamazepine hypersensitivity in a patient with an HLA-B*4601 allele. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018 May 4;14:1139-1142.

2) Enomoto S, Shimizu K, Nibuya M* (*corresponding author), Suzuki E, Nagata K, Kondo T. Activated brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in rat dorsal and ventral hippocampi following 10-day electroconvulsive seizure treatment. *Neurosci Lett*. 2017 Nov 1;660:45-50.

3) Aoki R, Kobayashi N, Suzuki G, Kuratsune H, Shimada K, Oka N, Takahashi M, Yamadera W, Iwashita M, Tokuno S, Nibuya M, Tanichi M, Mukai Y, Mitani K, Kondo K, Ito H, Nakayama K. Human herpesvirus 6 and 7 are biomarkers for fatigue, which distinguish between physiological fatigue and pathological fatigue. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016 Sep 9;478(1):424-430.

4) Enomoto S, Shimizu K, Nibuya M* (*corresponding author), Toda H, Yoshino A, Suzuki E, Kondo T, Fukuda H. Increased expression of endocytosis-Related proteins in rat hippocampus following 10-day electroconvulsive seizure treatment. *Neurosci Lett*. 2016 Jun 15;624:85-91.

5) Tamura R, Ohta H, Satoh Y, Nonoyama S, Nishida Y, Nibuya M. Neuroprotective effects of adenosine deaminase in the striatum. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016 Apr;36(4):709-20.

6) Toda H, Inoue T, Tsunoda T, Nakai Y, Tanichi M, Tanaka T, Hashimoto N, Takaesu Y, Nakagawa S, Kitaichi Y, Boku S, Tanabe H, Nibuya M, Yoshino A, Kusumi I. Affective temperaments play an important role in the

relationship between childhood abuse and depressive symptoms in major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2016 Feb 28;236:142-7.

7) Toda H, Inoue T, Tsunoda T, Nakai Y, Tanichi M, Tanaka T, Hashimoto N, Nakato Y, Nakagawa S, Kitaichi Y, Mitsui N, Boku S, Tanabe H, Nibuya M, Yoshino A, Kusumi I. The structural equation analysis of childhood abuse, adult stressful life events, and temperaments in major depressive disorders and their influence on refractoriness. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015 Aug 14;11:2079-90.

8) Tamura A, Matsunobu T, Mizutani K, Niwa K, Kurioka T, Kawauchi S, Satoh S, Hiroi S, Satoh Y, Nibuya M, Tamura R, Shiotani A. Low-level laser therapy for prevention of noise-induced hearing loss in rats. *Neurosci Lett*. 2015 May 19;595:81-6.

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

丹生谷 正史 (NIBUYA Masashi)

東北医科薬科大学・医学部・講師

研究者番号：00228256

(2)研究分担者

清水 邦夫 (SHIMIZU Kunio)

防衛医科大学校・防衛医学研究センター・行

動科学研究部門・教授

研究者番号：00531641

戸田 裕之 (Toda Hiroyuki)

防衛医科大学校・精神科学・講師

研究者番号：00610677

鈴木 豪 (Suzuki Go)

国立研究開発法人宇宙航空研究開発機構・有

人宇宙技術部門・主任医長

研究者番号：50649035

(3)連携研究者

(4)研究協力者