

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：32206

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15351

研究課題名（和文）潰瘍性大腸炎によるうつ発症メカニズムの解明：脳腸AMPKの関与と新規治療法の開発

研究課題名（英文）Elucidation of a mechanism of developing depression in colitis: association with brain-gut AMPK and development of novel therapy

研究代表者

高橋 浩平（Takahashi, Kohei）

国際医療福祉大学・薬学部・助教

研究者番号：90846411

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、潰瘍性大腸炎モデル動物における脳腸でのAMPKの病態生理的役割を解明し、その成果を潰瘍性大腸炎並びに併発するうつ病の新規予防・治療法の開発へと繋げることを目的とする。結果として、潰瘍性大腸炎並びに併発するうつ病の発症には脳腸AMPK活性低下の影響が大きく、海馬及び腸でのAMPKの活性化が潰瘍性大腸炎症状並びに併発するうつ病の治療において重要であることが示された。

故に、潰瘍性大腸炎モデル動物での潰瘍性大腸炎様所見並びにうつ様行動の発現に脳腸内AMPKシグナル経路が密接に関与しており、うつ病を併発した潰瘍性大腸炎患者に対する新たな治療法を考究する上での共通標的になり得ると考える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果より、うつ様行動を併発する潰瘍性大腸炎モデルであるデキストラン硫酸ナトリウム処置マウスの海馬並びに直腸においてAMPKシグナル経路の異常が認められ、これらの変化はAMPK活性化剤であるresveratrolの経口投与によって潰瘍性大腸炎様所見並びにうつ様行動と共に改善することを明らかにした。これは潰瘍性大腸炎並びにうつ病の両方に脳腸内AMPKシグナル経路が密接に関与しており、うつ病を併発した潰瘍性大腸炎患者に対する新たな治療法を考究する上での共通標的になり得ることを示唆している。脳腸AMPKに焦点をおいた研究成果はこれまでに報告がなく、学術的並びに社会的に意義のある点だと考える。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to determine the role of AMP-activated protein kinase (AMPK) in the brain and gut in animal models of ulcerative colitis (UC), and to establish novel strategies for the prevention and treatment of UC and co-occurring depression. Our results indicate that the development of UC and co-occurring depression is significantly affected by decreased brain-gut AMPK activity, while AMPK activation in the hippocampus and intestine is important in the treatment of UC symptoms and co-occurring depression.

Therefore, we suggest that the brain-gut AMPK signaling pathways are closely involved in the development of UC-like symptoms and depression-like behavior in animal models of UC, and may be a common target for investigating new therapeutic strategies for UC patients with depression.

研究分野：精神神経薬理学

キーワード：脳腸関連 Resveratrol AMPK Autophagy 神経新生 神経炎症 潰瘍性大腸炎 ミクログリア分極

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

年間2万人を超える自殺死亡者数は主要先進7カ国の中で日本が最も高く、その自殺原因の1位はうつ病等の気分障害であることから、『うつ病とその治療』に関する研究は、社会的及び経済的にも最重要課題となっている。しかしながら、うつ病の発症機序は複雑で多岐に渡ることから、現在の治療薬では満足のいく効果が得られていないのが現状である。特に潰瘍性大腸炎やクローン病といった炎症性腸疾患は高確率で精神疾患を併発することが報告されているが、その病態については未だ不明な点が多い。

このような背景から、申請者は潰瘍性大腸炎モデルであるデキストラン硫酸ナトリウム処置マウス (DSS マウス) を用いて、炎症性腸疾患に併発するうつ病の病態解明及び新規治療法の開発を目指した検討を、うつ病の病態において重要な現象の一つである海馬歯状回での神経新生に着目して行ってきた。その研究の過程において、本モデルの直腸並びに海馬において炎症を制御する酵素の一つである AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMPK) の活性化が著しく低下していることを見出した。さらに、他のうつ病モデルである嗅球摘出マウスを用いた研究では、海馬における AMPK の活性化が海馬歯状回における神経新生の促進を介して抗うつ効果を発現することを報告している。そこで海馬及び腸において AMPK を活性化することで腸内の炎症を抑え、さらに海馬歯状回における神経新生を促進することで、うつ症状並びに潰瘍性大腸炎所見の両方を一度に改善できるのではないかと考え、本研究計画の着想に至った。

2. 研究の目的

本研究では、潰瘍性大腸炎モデル動物における脳腸での AMPK の病態生理的役割を解明し、その成果を潰瘍性大腸炎並びに併発するうつ病の新規予防・治療法の開発へと繋げることを目的とする。

3. 研究の方法

実験には体重 26 ~ 28 g の 4 週齢の ddY 系雄性マウスを使用し室温 22±2°C、湿度 55±10%、明暗サイクル 12 時間サイクル (明期; 7:00 ~ 19:00、暗期; 19:00 ~ 7:00) の一定環境下で飼育した。また、潰瘍性大腸炎モデル動物作製のために水に DSS を溶解させ 1.5% に調整し、飲料水として自由摂取させた。対照群として水を飲ませた群 (Water 群) を設けた。

(1) DSS マウスの潰瘍性大腸炎様所見並びにうつ様行動に対する AMPK 活性化剤の有効性に関する検討

AMPK 活性化剤である resveratrol (RES) は、動物実験において抗うつ効果 (*Neurosci Lett.* 2020, 735:135232) 並びに腸内炎症抑制効果 (*J Clin Med.* 2020, 9:1796) を示すことが報告されており、DSS マウスにおいても有効性が認められる可能性が高い。そこで、潰瘍性大腸炎様所見並びにうつ様行動に対する RES の有効性について、DSS マウスで認められる尾懸垂試験における無動時間の延長 (うつ様行動)、臨床において潰瘍性大腸炎の診断に用いられる DAI (Disease Activity Index) スコア (血便や下痢症状) 並びに腸の長さへの効果を指標に検討した。

(2) RES の作用機序解明

直腸及び海馬における AMPK リン酸化並びに AMPK シグナル経路関連タンパク質に対する RES の効果

RES 投与による直腸及び海馬での AMPK のリン酸化、並びに AMPK シグナル経路関連タンパク質の変化を Western Blot 法により解析し、RES の有効性と AMPK との関係性を検討した。

海馬歯状回における神経新生に対する RES の効果

海馬 AMPK の活性化が神経新生を促し、抗うつ作用を発現することが知られていることから

(*Neuropharmacology*. 2019, 150:121-133) 海馬歯状回での神経新生の変化に関して免疫組織化学的に検討した。

4. 研究成果

(1) DSS マウスの潰瘍性大腸炎様所見並びにうつ様行動に対する AMPK 活性化剤の有効性に関する検討

図1に示したように、DSSによって血便や下痢、大腸の長さの短縮といった潰瘍性大腸炎様所見並びにうつ様行動の指標となる無動時間の延長が認められたが、これらの変化は RES (100 mg/kg) の投与により、自発運動量に影響せず抑制された。これらの結果から RES は潰瘍性大腸炎様所見の予防効果並びに抗うつ効果を有していることが示唆された。

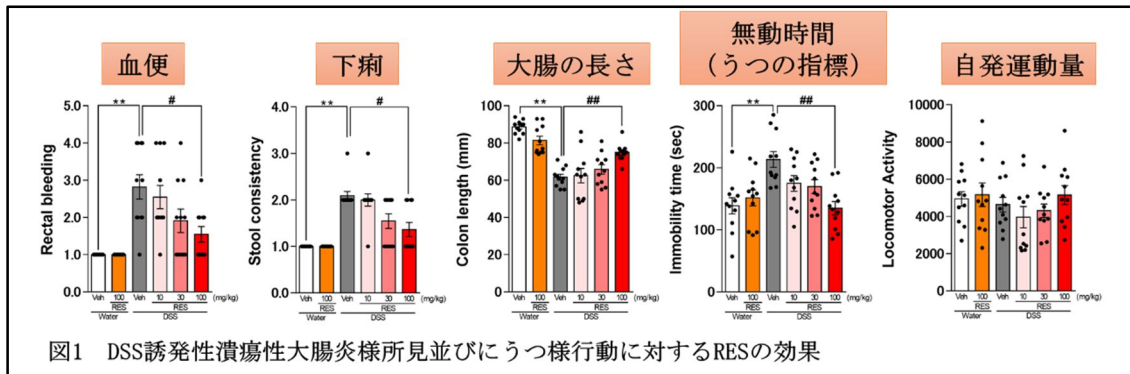


図1 DSS誘発性潰瘍性大腸炎様所見並びにうつ様行動に対するRESの効果

(2) RES の作用機序解明

RES の潰瘍性大腸炎様所見及びうつ様行動に対して予防効果のメカニズムに関して AMPK シグナル経路並びに海馬歯状回での神経新生に焦点をあてて検討を行った。

DSS マウスの海馬及び直腸における p-AMPK 並びに LC3II/LC3Iの発現レベルが有意に減少し、p-p70S6K 並びに p62 が有意に増加していたことから、**脳腸オートファジー機能の低下**が示唆された。また、DSS マウスの海馬において Iba1 陽性細胞数や細胞傷害性ミクログリア(M1型)のマーカである iNOS、炎症性サイトカインである IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、アポトーシスのマーカである cleaved caspase-3 の発現レベルの有意な増加が認められ、一方で図2に示したように海馬歯状回における新生神経細胞数が低下していたことから、**ミクログリアが細胞傷害型に分極することによって炎症性サイトカインの生成が促進し、その結果アポトーシスが誘導されること**によって神経新生が低下している可能性も示唆された。さらに、上記の DSS マウスで認められた変化は RES の投与によって改善した。

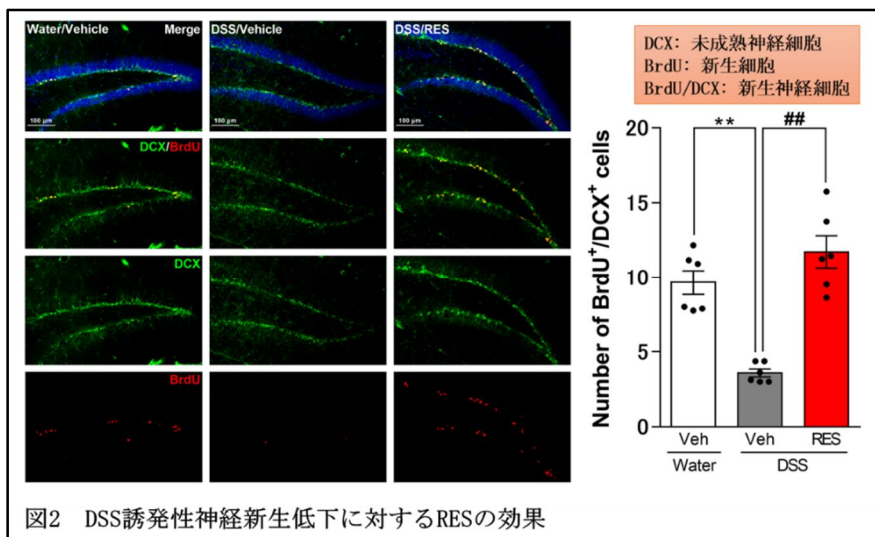


図2 DSS誘発性神経新生低下に対するRESの効果

総括

以上より、潰瘍性大腸炎並びにうつ様行動の両方に脳腸内 AMPK シグナル経路が密接に関与しており、うつ病を併発した潰瘍性大腸炎患者に対する新たな治療法を考究する上での共通標的になり得ると考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Takahashi Kohei, Hong Lihua, Kurokawa Kazuhiro, Miyagawa Kazuya, Mochida-Saito Atsumi, Takeda Hiroshi, Tsuji Minoru	4. 巻 121
2. 論文標題 Brexiprazole prevents colitis-induced depressive-like behavior through myelination in the prefrontal cortex	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry	6. 最初と最後の頁 110666 ~ 110666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pnpbp.2022.110666	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 Takahashi Kohei, Tsuji Minoru, Nakagawasai Osamu, Katsuyama Soh, Hong Lihua, Miyagawa Kazuya, Kurokawa Kazuhiro, Mochida-Saito Atsumi, Takeda Hiroshi, Tadano Takeshi	4. 巻 438
2. 論文標題 Donepezil prevents olfactory dysfunction and α -synuclein aggregation in the olfactory bulb by enhancing autophagy in zinc sulfate-treated mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Behavioural Brain Research	6. 最初と最後の頁 114175 ~ 114175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbr.2022.114175	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 Watanabe Kenya, Nakagawasai Osamu, Kanno Syu-ichi, Mitazaki Satoru, Onogi Hiroshi, Takahashi Kohei, Watanabe Kei-ichiro, Tan-No Koichi, Ishikawa Masaaki, Srivastava Lalit K., Quirion Remi, Tadano Takeshi	4. 巻 16
2. 論文標題 Alterations in prefrontal cortical neuregulin-1 levels in post-pubertal rats with neonatal ventral hippocampal lesions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Behavioral Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1008623 ~ 1008623
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnbeh.2022.1008623	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 該当する
1. 著者名 Takahashi Kohei, Kurokawa Kazuhiro, Hong Lihua, Miyagawa Kazuya, Mochida-Saito Atsumi, Takeda Hiroshi, Tsuji Minoru	4. 巻 182
2. 論文標題 Correlation between the reduction in hippocampal Sirt2 expression and depressive-like behaviors and neurological abnormalities in olfactory bulbectomized mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 76 ~ 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2022.06.001	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 Nakagawasai Osamu, Ambo Akihiro, Takahashi Kohei, Onogi Hiroshi, Nishimura Yuki, Okubo Myu, Nemoto Wataru, Tan-No Koichi	4. 巻 45
2. 論文標題 Intracerebroventricular Administration of Dermorphin-Dynorphin Analogs Producing Antidepressant-Like Effects through Activation of μ and δ -Opioid Receptors in Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1203 ~ 1207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b22-00164	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 Nakagawasai Osamu, Takahashi Kohei, Ambo Akihiro, Onuma Kentaro, Takahashi Naruya, Nemoto Wataru, Tan-No Koichi	4. 巻 45
2. 論文標題 Antidepressant Effect of Intracerebroventricularly Administered Deltorphin Analogs in the Mouse Tail Suspension Test	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 538 ~ 541
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b21-01078	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 Takahashi Kohei, Kurokawa Kazuhiro, Hong Lihua, Miyagawa Kazuya, Mochida-Saito Atsumi, Iwasa Masahiro, Iwasa Hiroyuki, Nakagawasai Osamu, Tadano Takeshi, Takeda Hiroshi, Tsuji Minoru	4. 巻 148
2. 論文標題 Antidepressant effects of Enterococcus faecalis 2001 through the regulation of prefrontal cortical myelination via the enhancement of CREB/BDNF and NF- κ B p65/LIF/STAT3 pathways in olfactory bulbectomized mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Psychiatric Research	6. 最初と最後の頁 137 ~ 148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpsychires.2022.01.047	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 Nakagawasai Osamu, Takahashi Kohei, Miura Yuki, Nemoto Wataru, Obara Yutaro, Tan-No Koichi	4. 巻 148
2. 論文標題 ERK5 inhibitor BIX02189 attenuates methamphetamine-induced hyperactivity by modulating microglial activation in the striatum	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 326 ~ 330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2022.01.009	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 Takahashi Kohei, Kurokawa Kazuhiro, Hong Lihua, Miyagawa Kazuya, Mochida-Saito Atsumi, Iwasa Masahiro, Iwasa Hiroyuki, Nakagawasai Osamu, Tadano Takeshi, Takeda Hiroshi, Tsuji Minoru	4. 巻 148
2. 論文標題 Antidepressant effects of Enterococcus faecalis 2001 through the regulation of prefrontal cortical myelination via the enhancement of CREB/BDNF and NF- κ B p65/LIF/STAT3 pathways in olfactory bulbectomized mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Psychiatric Research	6. 最初と最後の頁 137 ~ 148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpsychires.2022.01.047	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 Nakagawasai Osamu, Takahashi Kohei, Miura Yuki, Nemoto Wataru, Obara Yutaro, Tan-No Koichi	4. 巻 148
2. 論文標題 ERK5 inhibitor BIX02189 attenuates methamphetamine-induced hyperactivity by modulating microglial activation in the striatum	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 326 ~ 330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2022.01.009	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 Takahashi Kohei, Kurokawa Kazuhiro, Hong Lihua, Miyagawa Kazuya, Mochida-Saito Atsumi, Takeda Hiroshi, Tsuji Minoru	4. 巻 373
2. 論文標題 Hippocampal and gut AMPK activation attenuates enterocolitis-like symptoms and co-occurring depressive-like behavior in ulcerative colitis model mice: Involvement of brain-gut autophagy	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Experimental Neurology	6. 最初と最後の頁 114671 ~ 114671
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.expneurol.2023.114671	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 Takahashi Kohei, Kurokawa Kazuhiro, Miyagawa Kazuya, Mochida-Saito Atsumi, Takeda Hiroshi, Tsuji Minoru	4. 巻 825
2. 論文標題 Repeated antibiotic drug treatment negatively affects memory function and glutamatergic nervous system of the hippocampus in mice	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 137711 ~ 137711
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2024.137711	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 Takahashi Kohei, Tsuji Minoru, Nakagawasai Osamu, Katsuyama Soh, Miyagawa Kazuya, Kurokawa Kazuhiro, Mochida-Saito Atsumi, Takeda Hiroshi, Tadano Takeshi	4. 巻 175
2. 論文標題 Polarization to M1-type microglia in the hippocampus is involved in depression-like behavior in a mouse model of olfactory dysfunction	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 105723 ~ 105723
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2024.105723	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11件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 高橋 浩平, 辻 稔, 中川西 修, 勝山 壮, 黒川 和宏, 宮川 和也, 持田(齋藤) 淳美, 武田 弘志, 只野 武
2. 発表標題 嗅覚障害モデル動物で認められるうつ様行動の発現には海馬ミクログリアの活性化が関与する
3. 学会等名 第143回日本薬学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高橋浩平, 黒川和宏, 宮川和也, 持田(齋藤)淳美, 武田弘志, 辻 稔
2. 発表標題 ミエリン-オリゴデンドロサイトに着目したうつ病の病態並びに新規治療法に関する検討
3. 学会等名 次世代薬理学セミナー2023 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kohei Takahashi, Kazuhiro Kurokawa, Lihua Hong, Kazuya Miyagawa, Atsumi Mochida-Saito, Hiroshi Takeda, Minoru Tsuji
2. 発表標題 Resveratrol prevents dextran sulfate sodium-induced colitis-like symptoms and depressive-like behavior by activation of AMP-activated protein kinase pathways in the brain-gut
3. 学会等名 第96回薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋浩平, 黒川和宏, 宮川和也, 持田(齋藤)淳美, 武田弘志, 辻稔
2. 発表標題 潰瘍性大腸炎に併発する不安神経症のモデル動物の作製
3. 学会等名 第38回日本ストレス学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kohei Takahashi
2. 発表標題 Enterococcus faecalis 2001 prevents colitis and depressive-like behavior in dextran sulfate sodium-treated mice via the brain-gut axis.
3. 学会等名 The 42nd Annual Meeting and Expo of KSFP (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 洪 麗花, 高橋 浩平, 黒川 和宏, 宮川 和也, 持田(齋藤) 淳美, 君島 秀尚, 武田 弘志, 辻 稔
2. 発表標題 潰瘍性大腸炎モデルマウスでのうつ様行動発現における脳内ミエリン及びセロトニン神経系の役割
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋 浩平, 洪 麗花, 黒川 和宏, 宮川 和也, 持田(齋藤) 淳美, 武田 弘志, 辻 稔
2. 発表標題 瘍性大腸炎誘発性うつ様行動における前頭前皮質セロトニン神経変性並びにミエリン形成障害の関与
3. 学会等名 第37回日本ストレス学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kohei Takahashi, Lihua Hong, Kazuhiro Kurokawa, Kazuya Miyagawa, Atsumi Mochida-Saito, Hiroshi Takeda, Minoru Tsuji
2. 発表標題 Brexipiprazole prevents colitis-induced depressive-like behavior by regulating myelination through the activation of ERK1/2-CREB-BDNF-TrkB pathway in the prefrontal cortex
3. 学会等名 第95回薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋浩平, 黒川和宏, 宮川和也, 持田(齋藤)淳美, 武田弘志, 辻 稔
2. 発表標題 潰瘍性大腸炎に併発する不安神経症モデル動物の妥当性に関する検討
3. 学会等名 第 39回日本ストレス学会・学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高橋 浩平, 洪 麗花, 黒川 和宏, 宮川 和也, 持田(齋藤) 淳美, 武田 弘志, 辻 稔
2. 発表標題 潰瘍性大腸炎に併発するうつ症状の病態解明：前頭前皮質におけるミエリン形成並びにセロトニン神経伝達の関与
3. 学会等名 第25回活性アミンに関するワ - クシヨップ
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高橋 浩平, 三邊 正樹
2. 発表標題 乳酸菌EF-2001サプリメント (マウスケアベルムア) の基礎から臨床まで
3. 学会等名 第43回日本歯科薬物療法学会・第36回日本口腔診断学会・第33回日本口腔内科学会・第32回日本口腔感染症学会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------