

アストロサイトに特異的な抗うつ薬のターゲットする神経栄養因子誘導分子の同定

竹林 実^{1,2)}, 中島一恵³⁾, 宮野加奈子⁴⁾, 梶谷直人²⁾, 安部裕美^{2,3)},
岡田麻美²⁾, 板垣 圭^{1,2)}, 森岡徳光³⁾, 上園保仁⁴⁾, 仲田義啓³⁾, 山脇成人⁵⁾

- 1) 国立病院機構呉医療センター 中国がんセンター 精神科
- 2) 同センター 臨床研究部 精神神経科学
- 3) 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 薬効解析科学
- 4) 国立がん研究センター研究所 がん患者病態生理研究分野
- 5) 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 精神神経医科学

【研究の背景】

近年うつ病の病態および抗うつ薬の治療効果に、グリア、特にアストロサイトの関与が指摘されている。われわれの研究グループは、以前から抗うつ薬がアストロサイトにおいて、GDNF、BDNF、FGF2 などの各種栄養・成長因子群を合成することを報告し、モノアミン神経を介さない新しい薬理作用を提唱してきた。その機構としてマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) による shedding を介した受容体型チロシンキナーゼ (RTK: FGF 受容体など) とその下流の ERK シグナルの活性化が重要であることは判明している。しかしながら、抗うつ薬のターゲット分子については不明である。今回は MMP 活性化に重要な G タンパク質の影響を検討した。

【方 法】

Wistar 系ラット大脳皮質初代培養アストロサイトおよびラット C6 細胞を用い、GDNF 産生を指標として薬理的な解析を行った。G タンパク質の活性化はすべての G タンパク質共役型受容体 (GPCR) シグナルをラベルフリーで測定できる CellKey™ system を用い、細胞誘導分光法によるインピーダンス値を測定することにより解析した。

【結 果】

抗うつ薬による GDNF 産生は、G α i/o タンパク質選択的阻害薬 (Pertussis toxin: PTX) によりほぼ完全に抑制され、G α s および G α q タンパク質選択的阻害薬は影響を与えなかった。CellKey™ アッセイでは、インピーダンス値 (ΔZ) 変化のパターンにより G α i/o (図 A)、G α s (図 B) および G α q (図 C) を区別することが可能であった。抗うつ薬処置により急峻な ΔZ の上昇が認められ (図 D、E、F、G)、G α i/o タンパク質を介する波形と類似していた。さらにこの ΔZ 上昇は PTX により抑制された。

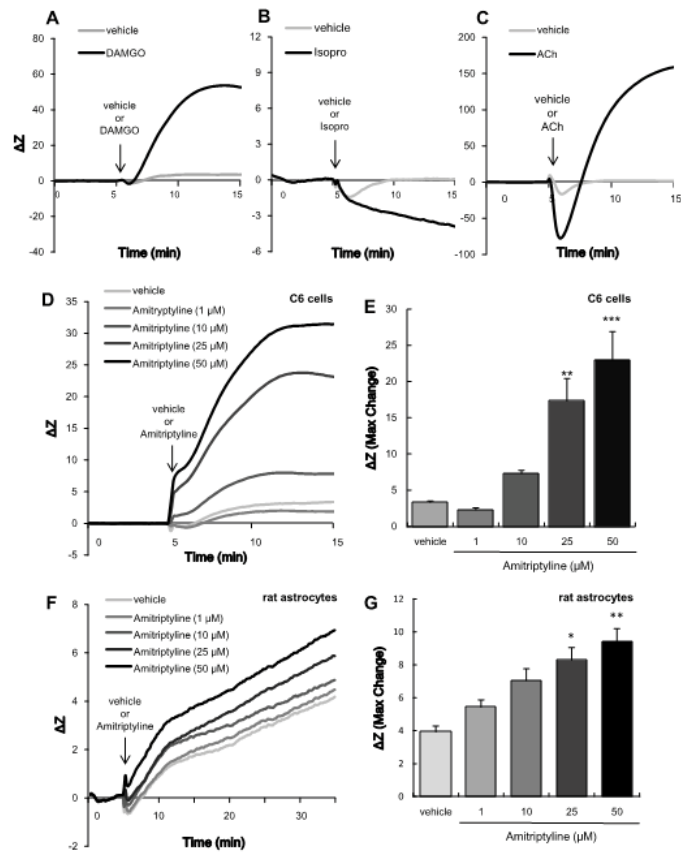


図 C6細胞およびラットアストロサイトにおける CellKey™ system を用いたインピーダンス (ΔZ) への抗うつ薬アミトリプチリンの影響(参考文献図より引用)

【考 察】

アストロサイトにおいて、抗うつ薬による GDNF 産生は、急性の PTX 感受性 $G\alpha i/o$ タンパク質の活性化が関与することが考えられた。この抗うつ薬で生じる MMP をメディエーターとした G タンパク質と RTK の活性化は、何らかの GPCR 活性化による RKT トランスアクチベーション機構を介している可能性が示唆された。今後は、創薬の観点からも、アストロサイトにおける抗うつ薬シグナルを惹起する GPCR の同定が重要であると考えられる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究は、新規抗うつ薬の開発において、神経以外のグリア(アストロサイト)を標的細胞とする新たな視点を臨床に提供すると考えられる。

【参考・引用文献】

Tricyclic Antidepressant Amitriptyline-induced Glial Cell Line-derived Neurotrophic Factor Production Involves Pertussis Toxin-sensitive $G\alpha i/o$ Activation in Astroglial Cells.
Hisaoka-Nakashima K, Miyano K, Matsumoto C, Kajitani N, Abe H, Okada-Tsuchioka M, Yokoyama A, Uezono Y, Morioka N, Nakata Y, Takebayashi M.
J Biol Chem. 290:13678-91, 2015.