

アストロサイトにおけるグリア細胞株由来神経栄養因子 (GDNF)

発現作用に関与する「抗うつ薬受容体」の同定

竹林 実^{1,2)}, 梶谷直人²⁾, 宮野加奈子³⁾, 安部裕美²⁾, 岡田麻美²⁾, 板垣 圭^{1,2)}, 上園保仁³⁾

- 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) 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

【研究の背景】

近年、気分障害の病態・治療において、グリア、特にアストロサイトが関与する可能性が推測されている。当研究室では今までの一連の研究でアストロサイトに既存の抗うつ薬が直接的に作用する「抗うつ薬受容体」が存在する可能性を示唆してきた。特にグリア細胞株由来神経栄養因子 (GDNF) を指標として検討した結果、モノアミンとは独立した薬理作用を有する何らかの $G\alpha i/o$ タンパク質共役型の受容体の存在が強く疑われた (Hisaoka-Nakashima et al., J Biol Chem. 2011, 2015)。今回、その受容体の候補として、リゾフォスファチジン酸 (LPA) 1 受容体の関与について検討した。

【方 法】

Wistar ラット大脳皮質初代培養アストロサイトおよびアストロサイトのモデル細胞である C6 細胞を実験に使用した。GDNF mRNA 発現変化は real time PCR 法で解析した。G タンパク質の活性化は多様な G タンパク質共役型受容体シグナルをラベルフリーで測定できる CellKey™ アッセイを行い、細胞誘導分光法によるインピーダンス値を測定し解析した。

【結 果】

抗うつ薬処置による GDNF mRNA 発現増加は LPA1 受容体拮抗薬 AM966 及び LPA1/3 受容体拮抗薬 Ki16425 または LPA1 受容体の siRNA 前処置で有意に抑制された。また、LPA2 および LPA3 受容体の siRNA 前処置では抑制されなかった。CellKey™ アッセイでは、抗うつ薬処置により、 $G\alpha i/o$ タンパク質を介する波形を示す急峻なインピーダンス値の上昇が見られ、この上昇は Ki16425 により抑制された。一方、LPA 処置により GDNF mRNA 発現増加および $G\alpha i/o$ タンパク質活性化様のインピーダンス値の上昇が見られた。これらの上昇は $G\alpha i/o$ タンパク質選択的阻害薬 (PTX) または、AM966 および Ki16425 で有意に抑制された。また、LPA1 受容体活性化における GDNF mRNA 発現増加作用は FGF 受容体のトランスアクチベーションおよび ERK1/2 シグナルの活性化が関与していた。

【考 察】

アストロサイトにおける GDNF 発現作用に関わる「抗うつ薬受容体」は LPA1 受容体であった。今後は、創薬を念頭に置いて、抗うつ薬と LPA1 受容体の結合様式の検討およびアストロサイトの LPA1 受容体を介した抗うつ薬の薬理作用が、実際の抗うつ効果に関与するかどうか in vivo 行動実験で検証する予定である。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

アストロサイトにおける抗うつ薬受容体 LPA1 受容体は、創薬のシーズであり、今後、産学連携への展開および臨床への

貢献が期待される。

【参考・引用文献】

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. J Biol Chem. 2016, pii: jbc.M116.753871