

テロメア短縮とミトコンドリア異常に着目した自殺の生物学的機序の解明と臨床応用

菱本明豊

神戸大学大学院医学研究科 精神医学分野

【研究の背景】

うつ病の最も深刻な転帰ともいえる「自殺」の予防は喫緊の課題であり、その生物学的機序の解明が待たれる。我々は自殺既遂者末梢血におけるテロメア長の異常短縮/ミトコンドリア DNA (mtDNA) コピー数異常増加の知見を見出した¹⁾。テロメア異常短縮⇔ミトコンドリア機能異常の負のループ機序の発端の一つとして、グリコーゲン合成酵素キナーゼ 3β (GSK3β) の病的な活性上昇が、転写共役因子であるβカテニンの核内移行を阻害することで、テロメア伸長酵素(テロメラーゼ)の主要構成遺伝子の転写を抑制し、テロメア異常短縮を促進してしまう、という仮説が知られている²⁾。

【目 的】

ストレス/抑うつの *in vitro* のモデルとして「マウス海馬由来神経幹細胞へのデキサメサゾン (DEX) 投与」初代培養系を立ち上げ、テロメア・ミトコンドリア機能指標の変化や、それらの変化を GSK3β 特異的阻害剤・炭酸リチウム投与が回復させるかどうかについて解析することで、うつ病や自殺行動の分子メカニズムの解明、さらには生物学的機序に基づいた抗うつ・抗自殺効果を有する薬物療法開発につながる知見を得ることを目的とする。

【方 法】

新生仔マウス脳の海馬を切り出し、ニューロスフィア法により神経幹細胞 (mNSC) の培養を行った。mNSC にデキサメサゾン (DEX) を投与し、さらに GSK3β 特異的阻害剤 (SB415286) を投与し、各細胞と対照群の細胞を回収し、定量 PCR 法にてテロメア長・テロメラーゼ逆転写酵素 (TERT) 遺伝子 mRNA 発現量を解析した。

【結 果】

DEX 投与後、mNSC の TERT 発現は有意に減少し ($p < 0.01$)、その後 SB415286 を投与した群では、対照群に比して DEX 投与による TERT 発現減少が有意に回復していた ($p < 0.01$)。

【考 察】

本研究結果より、ストレス暴露は海馬領域の神経幹細胞の TERT を低下させ、その低下は GSK3β 阻害作用により回復する可能性が示唆された。TERT 発現量以外のテロメラーゼ活性の多角的な解析およびミトコンドリア機能解析を現在進めている。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

うつ病の病態機序として、海馬領域の神経細胞新生の減少が強く示唆されており、うつ病患者死後脳海馬におけるテロメア長短縮の報告がある³⁾。 *in vivo* 研究でも、ストレスは海馬 TERT を減少させ、TERT 強制発現が海馬神経細胞新生を促進する、うつ病モデルストレスは海馬テロメラーゼ活性を低下させ、海馬テロメラーゼ強制発現は抗うつ効果を有する、とい

た知見が報告されている⁴⁾。よって、うつ病や心理的ストレス、自殺リスクに対する薬剤の作用機序を追求するうえで、特に海馬のテロメア伸長またはテロメラーゼ活性増加(≒TERT 発現増加)作用を評価することは重要なテーマである。また GSK3 β 阻害作用を主要機序とする炭酸リチウムが、現有の向精神薬の中でも特に抗自殺作用を有すると指摘されている⁵⁾。よって「GSK3 β 特異的阻害がストレス暴露後の海馬 TERT 発現を回復させた」という知見は、今後の創薬・臨床応用に非常に近接したものと考えられる。

【参考・引用文献】

1. Otsuka et al. Aberrant telomere length and mitochondrial DNA copy number in suicide completers. *Sci Rep* 2017.
2. Polho et al. Leukocyte telomere length in patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr Res* 2015.
3. Mamdani et al. Variable telomere length across post-mortem human brain regions and specific reduction in the hippocampus of major depressive disorder. *Transl Psychiatry* 2016.
4. Zhou et al. Hippocampal telomerase is involved in the modulation of depressive behaviors. *J Neurosci* 2011.
5. Tondo et al. Suicidal Behavior in Mood Disorders: Response to Pharmacological Treatment. *Curr Psychiatry Rep* 2016.