

うつ病のリゾリン脂質メディエーターを基盤とした創薬・バイオマーカー開発研究

竹林 実

熊本大学大学院生命科学研究部 神経精神医学講座

【研究の背景】

うつ病は近年、脂質代謝異常症などの生活習慣病や慢性炎症との病態と強い関連性が指摘されている。脂質の中でも、脳に多く含まれ、炎症や細胞膜の情報伝達を担うリゾリン脂質メディエーターとして、リゾフォスファチジン酸(LPA)がある。その受容体のサブタイプのうち、脳内で最も豊富な LPA 受容体 1(LPAR1)に、既存の抗うつ薬が直接作用することを見出している(Kajitani, Takebayashi et al., J Biol Chem, 2016)。しかしながら、脳内の LPAR1 分布やどの細胞腫に多いかなどは不明な点が多い。また、良質な LPAR1 の抗体が存在しない点も LPAR1 の脳内機能の研究を阻んでいる。

【目 的】

本研究では、抗うつ薬の新規標的分子である LPAR1 に着目して、創薬・バイオマーカー開発のための基盤研究として、LPAR1 遺伝子のマウス脳内分布や細胞腫ごとの発現パターンの検討を行う。

【方 法】

成体 C57BL/6 LPA1R ヘテロノックアウトマウス(LPA₁^{tm1b/+})を使用する。このマウスは LPAR1 遺伝子の exon2 と 3 の間に LacZ 遺伝子が挿入されているため、LacZ から産生される β ガラクトシダーゼを解析することで、LPAR1 遺伝子発現を間接的に定量化できる。In situ hybridization、定量的 RT-PCR 法や蛍光免疫組織染色法を用いて検討を行った。

【結 果】

成体マウス脳内の内因性 LPAR1 遺伝子発現と LPA₁^{tm1b/+}における β ガラクトシダーゼの発現パターンは一致しており、 β ガラクトシダーゼの発現が内因性 LPAR1 遺伝子発現を反映していることを示した(図 1)。脳梁、前交連などミエリン化している部位に LPAR1 の分布が多かった(図 1)。細胞レベルでは、LPAR1 の半分以上は、オリゴデンドロサイトに存在し、アストロサイトと血管内皮細胞にも存在し、神経とミクログリアには発現していなかった(図 3)。また、アストロサイトの異なったマーカーである ALDH111、GFAP および S100 β において、LPAR1 の分布は特に ALDH111 と GFAP において類似していた(図 2)。

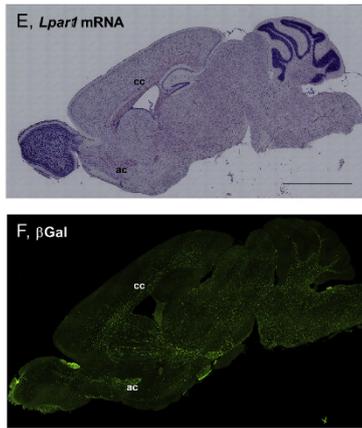


図 1 LPAR1 遺伝子のマウス成体脳内分布

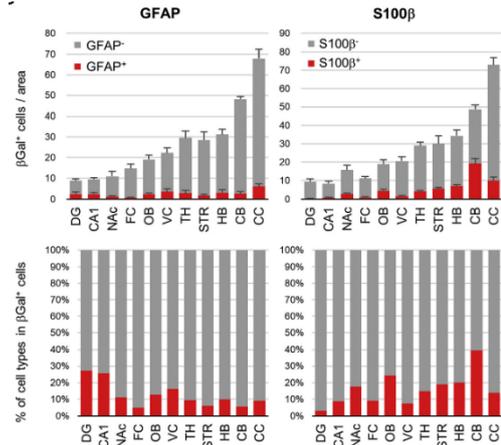


図 2 LPAR1 のアストロサイトマーカーごとの脳内分布

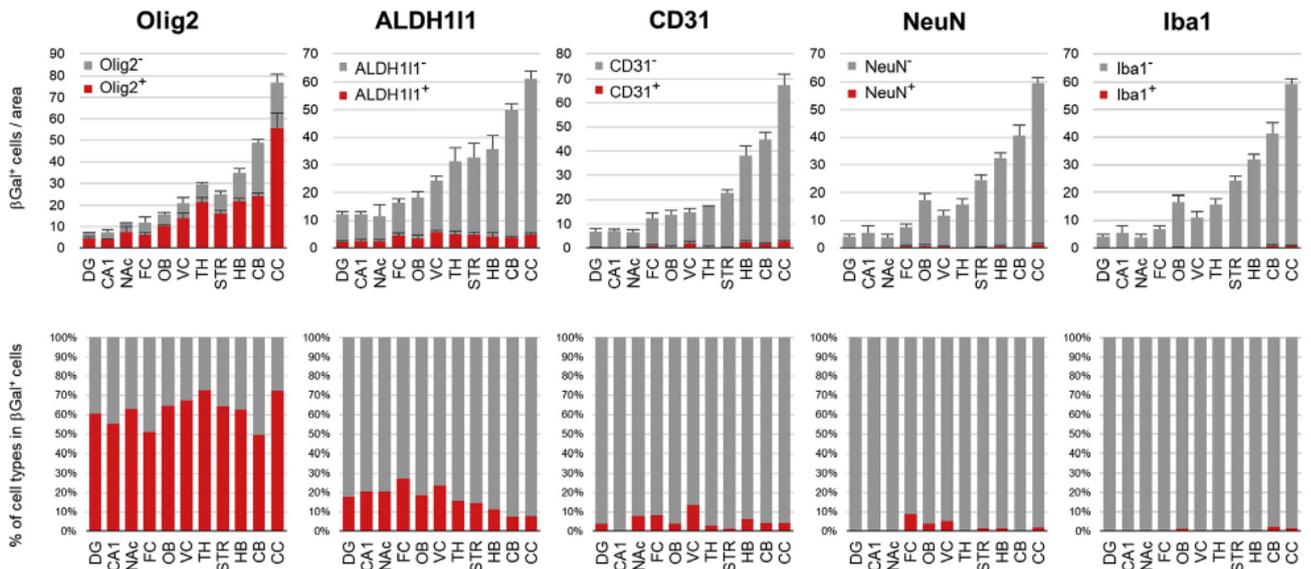


図 3 LPAR1 遺伝子の細胞種ごとの脳内分布

【考 察】【臨床的意義・臨床への貢献度】

成体マウス脳内において、LPAR1 はミエリン化している白質に豊富に存在し、多くはオリゴデンドロサイトであったが、LPAR1 の 20%以上は皮質や海馬などの灰白質のアストロサイトに存在した。一部血管内皮細胞に存在したが、神経とマイクログリアには発現が乏しかった。うつ病患者の死後脳、脳脊髄液や血液において、LPAR1と LPA の合成酵素であるオートタキシンの発現が減少していることが我々のグループも含めて報告されており(Aston et al., Mol Psychiatry 2005, Itagaki, Takebayashi et al., Int J Neuropsychopharmacol 2019)、既存の抗うつ薬が LPAR1 のアゴニストとして作用することを報告している(Kajitani, Takebayashi et al., J Biol Chem 2016)。本研究では、うつ病の病態に関与が強く示唆されている前頭葉皮質や海馬のオリゴデンドロサイトとアストロサイトにおいて LPAR1 が発現していることを初めて明確に示しており、LPAR1 を標的とした新規抗うつ薬創薬の基盤となる知見であり、将来展望を見据えた臨床的意義も十分に高いと考えられる。

【参考・引用文献】

Kajitani N, Okada-Tsuchioka M, Kano K, Omori W, Boku S, Aoki J, Takebayashi M.
Differential anatomical and cellular expression of lysophosphatidic acid receptor 1 in adult mouse brain.
Biochemical and Biophysical Research Communications. 2020 Oct 15;531(2):89-95.