

レジリエンスエンハンサーを求めて

内匠 透

神戸大学 大学院医学研究科

【研究の背景】

鬱(うつ、気分障害)は経済社会生活にも大きな重荷をもたらす精神疾患であるが、治療は未だ限定的である。コロナ禍に直面する日本を含む世界中では、今「コロナ鬱」とも呼ばれる言葉が流行し、慢性ストレスに対する対応は今後ますます重要な課題となっている。従来のうつ病研究の中心は、うつ様の表現型を示す動物モデルをもとに病態を明らかにする、もしくは治療薬を開発するというアプローチであった。一方、臨床においては、同じストレスを受けてもうつになる人、ならない人がいる事はよく知られた事実であり、ストレスに対する内因性の「何らかのもの」の重要性が示唆されている。近年では、ストレスに対して抵抗力と回復力の二側面をもたらす気分調節機能として「レジリエンス resilience」の概念が注目を集めている。より強いレジリエンスを発揮する事がうつ発症に対する予防・緩衝要因になるという考えである。しかしながら、レジリエンスは具体性にかける心理的概念であり、その物質的、分子的根拠は不明である。

一方、約24時間周期の概日リズムは、ヒトを含む地球上のほぼ全ての生物が有する基本的生命現象であり、ヒトの場合、睡眠・覚醒リズム他様々な生理現象や疾患と関係している。概日リズムと精神疾患の関係においては、1)光は概日リズムの最大の同調因子(リズムをリセットできる因子)であり、季節性感情障害に代表される気分障害では光療法が有効である。2)うつでは睡眠障害が見られ、精神疾患の多くのケースで睡眠症状が初発症状として現れる、という事が知られている。これらは概日リズム(時計)と気分の関連を示唆しており、とりわけ気分障害の一つである双極性障害との関係は従来から知られている。また、2017年のノーベル生理学・医学賞に代表されるように、時計遺伝子の発見とともに分子機構の理解が進み、概日リズムは「行動」と「遺伝子」のリンクが証明されている生物系として、また分子から個体レベルに至る定量的アッセイ法が確立された系として、生物学研究上の利点を有している。

【目 的】

本研究の基盤となる研究として、キナーゼアッセイ、結合実験等の一連の生化学的解析及び各時計遺伝子ノックアウトマウス群(Per1, Per2, Cry1, Cry2, Rev-erb α)を用いた概日時計解析により、概日リズムにおけるリチウムによる周期の延長効果の原因が、リン酸化酵素(キナーゼ)であるGSK3 β による時計タンパク質PER2のリン酸化による事を明らかにし、そのリン酸化部位を同定した。リン酸化部位変異を有する細胞の概日周期は短縮し、リン酸化部位変異ノックイン(KI)マウスは睡眠相前進症候群を示した。

【方 法】

マウスPER2の変異リン酸化部位に相当するアミノ酸残基は生物種を超えて保存されており、この部位のリン酸化シグナルが進化的・生理的に重要な意義を持つ事を示唆している。変異リン酸化部位の周辺アミノ酸配列はGSK3 β の典型的なリン酸化モチーフ「S-X-X-X-S-P」に対応している。一般にGSK3 β によるN末端側のセリンのリン酸化にはC末端側のセリンがあらかじめ別のプライミングキナーゼによってリン酸化される必要がある。さらに変異リン酸化部位はプロリン(P)と隣接しているため、このプライミングキナーゼの正体はMAPKファミリーやCDK5などのプロリン指向性キナーゼである可能性が高い。本研究ではプライミングキナーゼの探索とともに、レジリエンスの分子カスケードを明らかにするためにシグナル分子の網羅

的探索を行う。

【結 果】

リン酸化部位変異ノックイン(KI)マウスに社会的敗北ストレス(social defeat stress)を与えて、概日時計中枢である視床下部の視交差上核(SCN, suprachiasmatic nucleus)及びうつとの関連が示唆されている前頭前皮質(PFC, prefrontal cortex)を摘出し、それぞれ対照群と共にRNA-seq解析を行った。

驚いた事に本 KI マウスの気分の表現型はうつ(ストレス感受性)ではなくむしろストレスに抵抗性(レジリエンス)であった。さらに驚いた事に本リン酸化モチーフ内のプロリン変異のヒトは同じく睡眠相前進症候群及びレジリエンス傾向を示す事を発見した。すなわち、このリン酸化変異マウスは、分子基盤が明らかな初めてのレジリエンスモデルマウスであり、15年以上にわたる一連の研究を論文としてまとめた(Takano et al., submitted)。

【考 察】

本研究の成果は、ストレスに対する内因性の「何らかのもの」という物質的根拠のないレジリエンスに対して分子的基盤を与えるものであり、これまで生物学的理解がなかなか進まなかったうつ病研究領域に新たな概念を提唱するものである。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

これまでの抗うつ薬は偶然発見された基本的に同じメカニズムに基づくものの一連の関連化合物であり、メカニズムの異なる新薬開発が期待されて久しい。気分安定薬のリチウムも古くから使われているが、そのメカニズムは未だ不明な点も多い。現在スクリーニング中のプライミングキナーゼ阻害剤は新しいタイプの気分安定薬の候補であり、またその関連化合物の展開によっては、うつや不安症と診断されるに至らない、言わば境界領域にある未病の人達のより多数の「不安」を和らげる、またリズムを整える効果がある分子を開発できるかもしれない。これは、コロナ後時代の必須剤になる可能性を秘めている。

クロノタイプと気分との関係は、これまでも種々報告があり(Bauducco et al, 2020; Jones et al, 2019; O'Loughlin et al, 2021; Lee et al, 2016)、朝型クロノタイプはうつに抵抗性である傾向にある。

【参考・引用文献】

- Bauducco S, Richardson C, and Gradisar M: Chronotype, circadian rhythms and mood. *Curr Opin Psychol* 2020; 34: 77-83.
- Jones SE, Lane JM, Wood AR, et al: Genome-wide association analyses of chronotype in 697,828 individuals provides insights into circadian rhythms. *Nat Commun* 2019; 10: 343.
- O'Loughlin J, Casanova F, Jones SE, et al: Using mendelian randomization methods to understand whether diurnal preference is causally related to mental health. *Mol Psychiatry* 2021: in press.
- Lee SJ, Park CS, Kim BJ, et al: Association between morningness and resilience in Korean college students. *Chronobiol Int* 2016; 33: 1391-1399.