

うつ病の新しい治療ターゲット Hippo 経路の解明

梶谷直人

熊本大学大学院生命科学研究部附属 健康長寿代謝制御研究センター

【研究の背景】

現在日本で使われている抗うつ薬は 1950 年代に開発された三環系抗うつ薬(TCA)をプロトタイプに、SSRI などモノアミンに特化した薬理作用をもつ薬物が開発されてきた。一方で、重症のうつ病患者には SSRI よりも TCA が有効とする報告があり、モノアミンへの作用だけではなぜ TCA が高い治療効果を有するのか説明できなかった。これまでに申請者は、TCA がモノアミンとは独立して LPA1 受容体を活性化することを明らかにした(Kajitani et al. 2016)。LPA1 受容体は G タンパク質共役型受容体の一つであり、その KO マウスではうつ病様行動を示すなど、病態との関与が示唆されている。

【目 的】

本研究では、マウスを用いて、TCA の抗うつ効果に LPA1 受容体が関与するか検討を行った。さらに、TCA による LPA1 受容体下流シグナルを詳細に解析し、中でも Hippo 経路に着目し検討を行った。

【方 法】

代表的な TCA として amitriptyline を用いた。正常雄マウス(C57BL6)、LPA1 受容体ヘテロ KO マウス、および、corticosterone 慢性投与うつ病モデルマウスを使用した。抗うつ薬の効果を調べる行動試験には、強制水泳試験(forced swim test; FST)やショ糖嗜好性試験(sucrose preference test; SPT)を利用した。LPA1 受容体の下流シグナルを調べる in vitro 実験系として、TGFA shedding assay と beta-arrestin recruitment assay を用いた。TCA が Hippo 経路のシグナルに影響を与えるか調べるために、HEK293 細胞を用いて、Hippo 経路の主要分子である YAP のリン酸化ならびに CCN1 mRNA 発現変化を調べた。

【結 果】

Amitriptyline を長期投与することで、正常マウスにおける FST における無動時間の減少やうつ病モデルマウスにおけるショ糖嗜好性低下の回復など、抗うつ効果が見られた。これらの効果は、LPA1/3 受容体拮抗薬である Ki16425 を併用投与することで、有意に抑制された。さらに、LPA1 受容体ヘテロ KO マウスにおいては amitriptyline の抗うつ効果が見られなかった。従って、TCA による抗うつ効果には LPA1 受容体が関与している可能性が示唆された。

Amitriptyline による LPA1 受容体下流シグナルを詳細に調べたところ、G タンパク質シグナルは活性化させるが、beta-arrestin シグナルはほとんど活性化させないバイアス型アゴニストであることを明らかとした。興味深いことに、amitriptyline 以外の複数の TCA がバイアス型アゴニストとして作用することが分かり、その一方で、SSRI, SNRI にはこのような作用は見られなかった。さらに、TCA と同様に G タンパク質バイアス型 LPA1 受容体アゴニストを投与すると抗うつ効果が得られたが、バランス型アゴニストでは抗うつ効果は得られず、TCA の抗うつ効果には LPA1 受容体バイアス型シグナルが重要である可能性が示唆された。バイアス型アゴニストを長期投与した際の脳内遺伝子発現を網羅的に調べることで、Rho/ROCK を介した Hippo 経路シグナルが変化する可能性が示唆された。

最後に、amitriptyline が Hippo 経路のシグナルを変化させるのか、培養細胞を用いて薬理的検討を行った。Amitriptyline (3 μ M, 1h) は YAP 脱リン酸化を誘導し、Hippo 経路下流の CCN1 mRNA 発現を有意に増加させた。これらの作用は、LPA1 受容体拮抗薬 (AM966; 1-10 μ M) や ROCK 阻害剤 (Y27632; 1-10 μ M) の併用で有意に抑制されたが、MEK 阻害剤 (U0126; 1-10 μ M) では抑制されなかった。従って、amitriptyline は LPA1 受容体、ROCK シグナルを介して、Hippo 経路を変化させる可能性が示唆された。

【考 察】

本研究結果から、TCA には共通して LPA1 受容体バイアス型アゴニストとして作用することが明らかになった。この作用は TCA の高い治療効果を説明する一つの作業仮説となる可能性がある。今後、LPA1 受容体/Hippo 経路を標的とした新たな抗うつ薬の開発が期待される。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

うつ病の治療で広く使用される抗うつ薬だが、その治療効果の予測はまだまだ難しい。難治性の患者も多い。今回、抗うつ薬の種類によって、異なる薬理作用が存在することが明らかになった。これらの分子・薬理作用を標的に患者の層別化ができれば、より適切な治療選択が可能になることが期待される。

【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 Dec 30;291(53):27364-27370. doi: 10.1074/jbc.M116.753871.

Kajitani N, Okada-Tsuchioka M, Inoue A, Miyano K, Masuda T, Boku S, Iwamoto K, Ohtsuki S, Uezono Y, Aoki J, Takebayashi M. G protein-biased LPAR1 agonism of prototypic antidepressants: Implication in the identification of novel therapeutic target for depression. *Neuropsychopharmacology.* 2023 Sep 6. doi: 10.1038/s41386-023-01727-9.