

京都大学	博士（薬学）	氏名	安藤千紘
論文題目	ストレス耐性獲得の分子基盤に関する研究		

(論文内容の要旨)

うつ病は、世界で三億人以上が罹患し社会的な問題となっている精神疾患であるが、その発症機序は未だ完全には解明されていない。ストレスはうつ病の大きなリスク因子であるが、同じストレスに晒されてもうつ病を発症する場合と抵抗性を持つ場合があり、このストレス耐性の獲得機構を明らかにすることはうつ病の病態解明と新規治療薬開発の大きな糸口になると考えられる。本研究の第一章では、脳内に広く存在するカチオンチャネルであるTRPM2について、慢性社会的敗北ストレスに対する役割について検討した。第二章では、うつ病の病態形成と治療の両方で重要な役割を果たしている背側縫線核セロトニン神経に着目し、神経種選択的な網羅的遺伝子発現変動解析を行うことでストレスに対する脆弱性と耐性の決定因子の同定を目指した。

第一章 うつ病態モデルマウスにおけるTRPM2欠損の保護的役割

**Transient receptor potential melastatin 2 (TRPM2)** は電位非依存性カルシウム透過性非選択的カチオンチャネルであり、脳内にも広く発現し双極性障害などの中枢性疾患との関連も示唆されるものの、その詳細な役割は未だ解明されていない。そこで本章ではTRPM2欠損マウスを用いた包括的な行動解析を行った結果、TRPM2欠損によりバーンズ迷路およびT迷路を用いた逆転学習課題における柔軟性が低下するとともに、うつ様症状の指標である慢性社会的敗北ストレス (CSDS) により誘発される社会的忌避行動が減少することを見出した。この結果はTRPM2が行動柔軟性に必要である一方で、ストレス感受性の増大にも寄与することを示唆するものである。

第二章 セロトニン神経選択的な網羅的遺伝子解析によるストレス脆弱性・耐性の分子基盤の解明

背側縫線核 (DRN) セロトニン神経の活動性は、抗うつ薬慢性投与マウスで上昇し、うつ病態モデルマウスでは低下することが報告されており、うつ病態の形成とその治療において重要な役割を果たす可能性が示唆されている。しかしその詳細な分子メカニズムはほとんど解明されていないことから、本章では特定の細胞種の翻訳中 mRNA を単離できる **translating ribosome affinity purification (TRAP)** 法を用いて、抗うつ薬慢性投与マウスおよびストレス負荷後にうつ様症状を示したマウスと示さなかったマウスのDRNセロトニン神経選択的な網羅的遺伝子発現変動解析を行った。抗うつ薬投与モデルとして、代表的な選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) であるシタロプラムを28日間飲水投与したマウス、うつ病態モデルとして10日間のCSDSを行ったマウスを用いた。CSDSマウスはうつ様症状を示す感受性群と示さない耐性群に分かれることから、無処置群とSSRI投与群間、CSDS感受性群と耐性群間で遺伝子発現を比較し、両者に共通する変動遺伝子を抽出した。その中から、セロトニン神経における発現が高く、SSRI投与群で発現が有意に低下し、CSDS感受性群で発

現が有意に上昇したS100a10に着目した。DRNセロトニン神経選択的ノックダウンを用いた行動解析により、S100a10およびその下流分子である5-HT<sub>1B</sub>受容体のDRNセロトニン神経特異的な減少が、共に抗うつ薬様効果を引き起こすことを見出した。さらに、パスウェイ解析により、代表的なTh2サイトカインシグナルであるIL-4-STAT6経路がS100a10の上流として見出され、続く組織化学・薬理的検討により、SSRI投与時にこの経路の一過性の活性化が生じ、IL-4によりS100a10の減少と抗うつ薬様効果が誘発されることを明らかにした。最後に一過性のIL-4-STAT6シグナル活性化が持続的なS100a10発現減少とストレス耐性をもたらす機序を明らかにするため、DRNセロトニン神経におけるヒストン修飾変化を網羅的に解析し、特にSTAT6によるH3K27acの制御がS100a10の発現調節に大きく寄与する可能性を見出した。以上の結果は、抗うつ薬投与時およびうつ病態時におけるDRNセロトニン神経選択的トランスクリプトーム、エピゲノム解析を通じて、IL-4-STAT6経路を介したS100a10の発現制御とそれに伴う膜上5-HT<sub>1B</sub>受容体量の変化が抗うつ効果の分子メカニズムの一端であることを示唆するものである。

以上、著者は包括的な行動学的解析により、TRPM2が行動柔軟性とストレス感受性増大に関与することを見出した。また、DRNセロトニン神経選択的な網羅的遺伝子発現およびエピゲノム解析により、ストレス耐性獲得の分子メカニズムの一端を明らかにした。本研究成果は、うつ病の病態解明とそれに基づく新規抗うつ薬開発に資する知見となると考えられる。

( 論文審査の結果の要旨 )

うつ病は世界中で社会問題化している精神疾患であるが、その発症機序は未だ完全には解明されていない。同じストレスに晒されてもうつ病を発症する場合と耐性を示す場合があることから、この耐性獲得機構を明らかにすることはうつ病の病態解明と新規治療薬開発の大きな糸口になると考えられる。本研究の第一章では、脳内に広く存在するカチオンチャネルであるTRPM2について、慢性社会的敗北ストレスに対する役割について検討した。第二章では、うつ病の病態形成と治療の両方で重要な役割を果たしている背側縫線核セロトニン神経に着目し、神経種選択的な網羅的遺伝子発現変動解析を行うことでストレスに対する脆弱性と耐性の決定因子の同定を目指した。

第一章 うつ病態モデルマウスにおけるTRPM2欠損の保護的役割

本章ではTRPM2欠損マウスを用いた包括的な行動解析を行った結果、TRPM2欠損によりバーンズ迷路およびT迷路を用いた逆転学習課題における柔軟性が低下するとともに、うつ様症状の指標である慢性社会的敗北ストレス (CSDS) により誘発される社会的忌避行動が減少することを見出した。この結果はTRPM2が行動柔軟性に必要である一方で、ストレス感受性の増大にも寄与することを示唆するものである。

第二章 セロトニン神経選択的な網羅的遺伝子解析によるストレス脆弱性・耐性の分子基盤の解明

背側縫線核 (DRN) セロトニン神経の活動性は、抗うつ薬投与マウスで上昇し、うつ病態モデルマウスでは低下することが報告されているが、その詳細な分子メカニズムはほとんど解明されていない。本章でははじめに、特定の細胞種の翻訳中mRNAを単離できるTRAP法を用いて、DRNセロトニン神経選択的な網羅的遺伝子発現変動解析を行った。代表的なSSRIであるシタロプラム慢性投与マウスと、CSDS負荷マウスを用いて、うつ様症状を示す感受性群と示さない耐性群間で遺伝子発現を比較した結果、セロトニン神経における発現が高く、SSRI投与群で発現が有意に低下し、CSDS感受性群で発現が有意に上昇したS100a10が浮かび上がった。DRNセロトニン神経選択的ノックダウンを用いた行動解析により、S100a10およびその下流分子である5-HT<sub>1B</sub>受容体のDRNセロトニン神経特異的な減少が、共に抗うつ薬様効果を引き起こすことを見出した。さらにパスウェイ解析により、代表的なTh2サイトカインシグナルであるIL-4-STAT6経路がS100a10の上流として見出され、STAT6によるH3K27acの制御が寄与する可能性も示された。以上の結果は、抗うつ薬投与時およびうつ病態時におけるDRNセロトニン神経選択的トランスクリプトーム、エピゲノム解析を通じて、IL-4-STAT6経路を介したS100a10の発現制御とそれに伴う膜上5-HT<sub>1B</sub>受容体量の変化が抗うつ効果の分子メカニズムの一端であることを示唆するものである。

以上、著者はTRPM2が行動柔軟性とストレス感受性増大に関与することを見出すとともに、DRNセロトニン神経選択的な網羅的遺伝子発現およびエピゲノム解析により、ストレス耐性獲得の分子メカニズムの一端を明らかにした。本研究成果は、うつ病の病態解明と新規抗うつ薬開発に資する重要な基礎的知見となるものである。

よって、本論文は博士 (薬学) の学位論文として価値あるものと認める。また、令和6年2月16日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、(令和9年3月25日までの間) 当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。