

気分障害におけるノルエピネフリントランスポーターの役割

研究代表者：小俣直人（医学部、講師）

共同研究者：清野泰（高エネルギー医学研究センター、准教授）

村田哲人（医学部、准教授）

概 要	
	<p>我々はこれまでに、気分障害には脳内 glycogen synthase kinase 3β (GSK3β)の活性化が関与していることを明らかとした。必須ミネラルの1つである亜鉛は、GSK3β を阻害する。亜鉛を欠乏させた実験動物は GSK3β の活性が上昇してうつ状態を呈するため、うつ病モデル動物と捉える事が出来る。一方、うつ病をはじめとする気分障害にはノルエピネフリン (NE) が関与していることが想定されているが、その具体的な機序は不明である。そこで、亜鉛欠乏動物をうつ病モデル動物と捉え、うつ病における NE の動態を調べることを目的に実験を開始した。血中 NE 濃度を測定すると、うつ病モデル動物ではコントロール動物よりも低下していた。今後は、NE トランスポーターの発現変化などを検証していく予定である。</p>
関連キーワード	気分障害、GSK3 β 、亜鉛、ノルエピネフリン

研究の背景

我々の研究グループはこれまでに、気分障害の症状発現には脳内 glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β)の活性化が関与していることを明らかとした。亜鉛は必須ミネラル16種の1つであり、免疫機構の補助、創傷治癒、精子形成、味覚感知、胎発生、小児の成長など多岐に関連する多くの酵素の活性に関与し、特に構造形成と維持に必須である。また、亜鉛は幾つかの酵素を阻害することが知られており、その1つに GSK3 β がある。従って、亜鉛が欠乏することで GSK3 β の活性が上昇し、

うつ状態を呈すると考えられる。実際、実験動物の亜鉛を欠乏させることでうつ病様症状を呈することが知られている。一方、代表的な気分障害であるうつ病の治療にはノルエピネフリン (NE) トランスポーターの阻害剤が用いられることや、うつ病には NE トランスポーターの遺伝子多型が影響を与えていることなど、うつ病の病態には NE が関与していることが想定されている。しかし、うつ病における NE の具体的な関与の機序は不明のままである。

研究の目的

亜鉛欠乏動物をうつ病モデル動物と捉え、うつ病における NE の動態を調べることを目的に実験を行う。ラットに亜鉛欠乏食を2週間与え、うつ病モデル動物を作成する。その後、血中亜鉛濃度を測定して亜鉛が欠乏していることを確認する。次

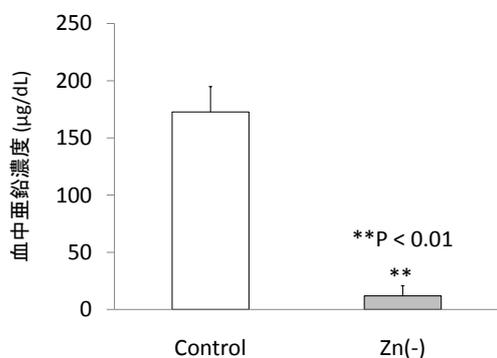
に、うつ病モデル動物における血中カテコールアミン (エピネフリン、NE、ドーパミン) 濃度を、コントロール動物と比較して、うつ病モデル動物におけるカテコールアミンの動態を評価する。

研究の成果

1. 亜鉛欠乏によるうつ病モデル動物の作成

3 週齢の雄性 Wistar rat を 1 週間コントロール条件で飼育した後、亜鉛欠乏食を 2 週間投与した。その後、血中亜鉛濃度を測定したところ、うつ病モデル動物ではコントロール動物と比べて十分に低下していた (図 1)。

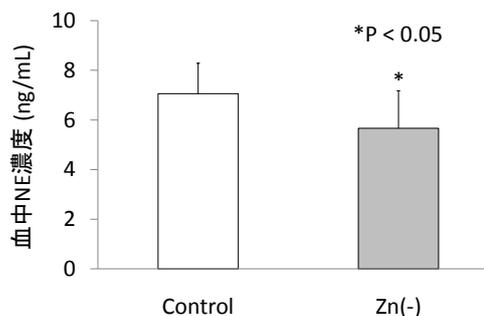
図 1. 亜鉛欠乏食投与後の血中亜鉛濃度



2. うつ病モデル動物における血中カテコールアミンの動態評価

うつ病モデル動物における血中カテコールアミン (エピネフリン、NE、ドーパミン) 濃度を測定した。うつ病モデル動物ではコントロール動物と比較して、血中エピネフリンおよびドーパミン濃度に変化は見られなかったが、血中 NE 濃度は低下している傾向が示された (図 2)。

図 2. 亜鉛欠乏食投与後の血中 NE 濃度



以上より、実験動物に亜鉛欠乏食を 2 週間投与することで、血中亜鉛濃度は十分に低下していることが確かめられた。また、亜鉛欠乏により、血中エピネフリンおよびドーパミン濃度に変化は見られなかったが、血中 NE 濃度は低下する傾向が示された。ただし、これがうつ病様症状発症の原因なのか、あるいは症状発症に対する何らかの代償的な変化なのかは今のところ不明である。

これらの data を踏まえ、今後は亜鉛欠乏によるうつ病モデル動物における NE トランスポーターの発現変化などを検証し、うつ病における NE の動態解明をさらに進めていく予定である。

特記事項・発表論文など

「特記事項」

今後、上記の計画通り更に研究を進めた上で、得られた成果を Neuroscience Meeting などの国際学会や、日本生物学的精神医学会、躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会などの国内学会にて発表していく予定である。