

## 生物系

### ストレスに应答する新たな脳内分子を発見 —うつ病など気分障害の治療へ応用—



神戸大学 大学院医学研究科 教授  
(群馬大学 生体調節研究所 客員教授)  
**的崎 尚**

#### 【研究の背景】

脳は全身のなかで最もストレスを受けやすい臓器ですが、通常では、脳が備えているストレス応答反応により、上手くストレスに適応できます。しかし、過度や長期のストレスにより脳が適応不能になると脳機能に変調をきたし、うつ病等の「気分障害」が発症するのではないかと考えられています(図1)。特に、うつ病は重症化すると、近年その増加が問題となっている自殺に至ることが高率なため、うつ病など「気分障害」と呼ばれる疾患の克服は医学的にも社会的にも重大な課題です。現在、うつ病の原因として、脳のストレス応答反応を担うホルモンや神経伝達物質の機能異常が示されており、うつ病の罹患者にはこれらの異常を是正するような薬物を用いた治療が行われています。しかし、正常な脳のストレスへの応答機序やうつ病の発病に至る原因はまだ十分に明らかにされておりません。また、既存の治療薬が効果を示さない罹患者も多く、新たな作用機序による治療薬の開発が待ち望まれています。

#### 【研究の成果】

SIRP $\alpha$  (別名、SHPS-1) は細胞膜を貫通し細胞外からの信号を受けとるアンテナのような部分をもつ分子であり、脳に豊富に存在します(図2)。私共は、マウスが強制水泳という強い外界ストレスを受けると、ストレスの応答に重要であるとされている海馬や扁桃体といった脳の領域でSIRP $\alpha$  が強くリン酸化されていることを発見しました(図3)。リン酸化されたSIRP $\alpha$  は機能が変化し、細胞内に新しい反応を伝えていると考えられます。さらに、細胞の外側において、CD47

という分子(図2)がSIRP $\alpha$ のアンテナ部分に結合することがリン酸化に重要であることも示唆されました。また、遺伝子操作によってSIRP $\alpha$ の機能をなくしたマウスでは、うつ病様の行動を示すことがわかりました。これらの結果から、脳にあるSIRP $\alpha$ は、外界ストレスに应答して、うつ病にならないように脳を守る分子である可能性が強く示されました(図2)。本研究は、米国神経科学会誌(ジャーナル オブ ニューロサイエンス) 8月4日号に掲載されました。

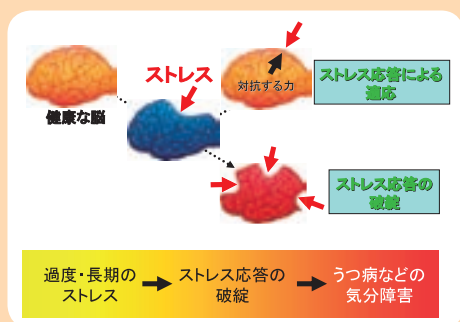
#### 【今後の展望】

今回の研究成果から、脳は外界ストレスに対して、SIRP $\alpha$ をリン酸化するという手段により、うつ病にならないように脳を守っているという新たなしくみが見えてきました。このSIRP $\alpha$ のリン酸化には、CD47とSIRP $\alpha$ を介した細胞間のコミュニケーションも重要でした。今後、このCD47-SIRP $\alpha$ 系の作用するしくみについて研究を進めることで、脳の外界ストレスへのより詳しい応答機序が明らかになると共に、うつ病などのストレス性疾患の理解が深まることが期待されます。また、CD47とSIRP $\alpha$ の結合を調節するような薬剤を作ることにより、うつ病など気分障害の新たな治療法の開発が期待されます。

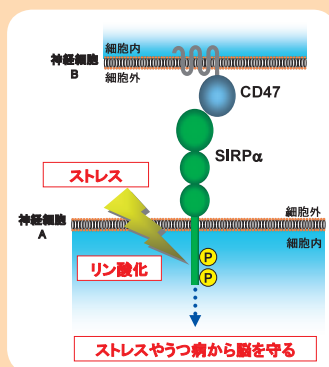
#### 【関連する科研費】

平成18-19年度 基盤研究(B)「多様な細胞機能を制御する細胞間信号伝達システムCD47-SHPS-1系の生理機能」

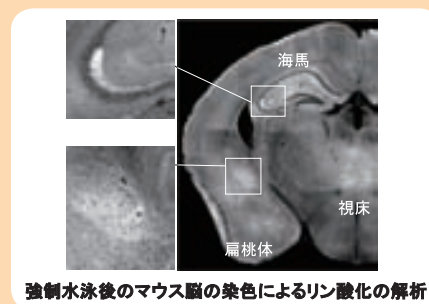
平成20-22年度 基盤研究(B)「CD47-SHPS-1系の生理機能と病態への関与」



▲図1 脳のストレス応答反応とその破綻



▲図2 SIRP $\alpha$ による脳ストレス制御



▲図3 強制水泳後のマウス脳の染色によるリン酸化の解析

(記事制作協力: 科学コミュニケーター 水野 社)