

「やる気」の回復を促す脳内分子を発見 ～ ポリシアル酸は海馬のセロトニンシグナル伝達を増強する ～

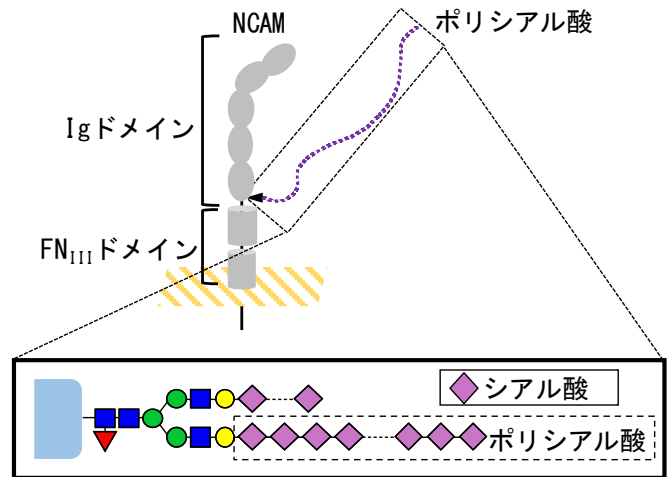
シアル酸^{※1}は細胞表面に存在する糖の一種であり、母乳や卵に多く含まれることが知られています。また、シアル酸が多数結合したポリシアル酸 (PSA) は胎児期の脳に一時的に発現し、神経系の正常な発達に重要な役割を果たすことも明らかにされています。一方で、大人の脳の神経細胞 (ニューロン) の一部にもポリシアル酸が発現していることが報告されています。最近の研究によって、神経細胞接着分子 (NCAM)^{※2}上に存在するポリシアル酸 (PSA-NCAM) が様々な神経栄養因子や神経伝達物質と結合し、神経活動の制御に関与している可能性が示唆されていますが、詳細については理解が進んでいませんでした。この度、九州大学大学院医学研究院の山田 純 講師と神野 尚三 教授の研究グループは、北海道大学の渡邊 雅彦 教授、名古屋大学の佐藤 ちひろ 教授らと共同で、海馬のポリシアル酸が気分の調節や「やる気」に関わるセロトニン^{※3}シグナル伝達と抗うつ薬の作用発現に重要な役割を果たしていることを世界に先駆けて発見しました。

認知と気分を制御している海馬では、比較的一様な興奮性ニューロン^{※4}と、複数のグループに分けられる抑制性ニューロン (GABA ニューロン)^{※5}からなる神経回路が形成されています。研究グループはマウス海馬の GABA ニューロンの一部にポリシアル酸が発現していることに着目し、その機能に関する研究に取り組みました。ポリシアル酸を発現している海馬の GABA ニューロンは、不安や食欲の制御に関わる神経ペプチド^{※6}であるコレスチトキニンが陽性であり、他のグループの GABA ニューロンに比べてセロトニンシグナルを伝達するシナプス^{※7}の入力が多いことが示されました。また、うつ状態のマウスに抗うつ薬 (選択的セロトニン再取り込み阻害薬, SSRI) を投与すると、ポリシアル酸の発現とセロトニンシグナル伝達の指標である p11 タンパクの発現がいずれも上昇しましたが、海馬からポリシアル酸を除去すると、抗うつ薬による p11 タンパクの発現上昇が起こらなくなりました。さらに、うつ状態のマウスの海馬からポリシアル酸を除去すると、抗うつ薬の作用が失われ、うつ状態が改善しないことも分かりました。これらの結果は、ポリシアル酸はセロトニンシグナル伝達を増強し、気分の改善や「やる気」の回復を促す分子であることを示唆しています。今後、ポリシアル酸のセロトニンシグナル伝達増強作用に基づき、うつ病の治療法が新たに発展することが期待されます。本研究の成果は、2020年1月22日 (日本時間6時) に米国神経科学学会誌『The Journal of Neuroscience』に掲載されました。

研究者からひとこと：近年、うつ病の治療には抗うつ薬である SSRI やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) などが広く用いられています。しかし、満足できる効果が得られず、困っている患者さんは未だに少なくありません。これからの研究によって、「やる気」の回復を促す脳内分子としてのポリシアル酸の有用性について、更に明らかにしていきたいと考えています。

■用語解説

※1 シアル酸：細胞表面に存在する糖の一種であり、母乳や卵に多く含まれることが知られています。また脊椎動物細胞において、シアル酸は糖タンパク質や糖脂質の糖鎖の非還元末端部位にモノシアル基として結合しており、受精、発生、増殖、分化、感染におけるリガンド-受容体および細胞-細胞間相互作用において重要な役割を果たしています。



※2 神経細胞接着分子：細胞同士の結合に関わるタンパク質。脳のポリシアル酸は神経細胞接着分子に付加された状態で存在しています(右図)。

※3 セロトニン：気分の調節に重要な神経伝達物質であり、「やる気」を高める作用があることも明らかになっています。また、うつ病やストレス障害などの精神疾患では、脳内のセロトニン量が減少していることも報告されています。

※4 興奮性ニューロン：神経伝達物質として主にグルタミン酸を放出し、神経活動を活性化します。

※5 抑制性ニューロン：神経伝達物質として GABA やグリシンを放出し、神経活動の調節に関わっています。

※6 神経ペプチド：生理活性を有するアミノ酸結合物。食欲や性行動、学習や記憶、睡眠や覚醒の制御に重要な役割を果たしています。

※7 シナプス：神経伝達物質を介してシグナル(情報)の入出力が行われる1ミクロン程度の微細構造。

■謝辞

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金(15H04267, 16K18379, 19K06924, 19H05022, 19K22812)と、新学術領域「意志動力学」(領域代表: 櫻井武 筑波大学 教授)(16H06400)からの支援を受けて行われました。

■論文情報

掲載誌: The Journal of Neuroscience

タイトル: PSA-NCAM colocalized with cholecystikinin-expressing cells in the hippocampus is involved in mediating antidepressant efficacy (海馬のポリシアル酸はコレシストキニン陽性ニューロンに発現し、抗うつ薬の作用を促進する)

著者: Jun Yamada, Chihiro Sato, Kohtarou Konno, Masahiko Watanabe, Shozo Jinno

DOI: [10.1523/JNEUROSCI.1779-19.2019](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1779-19.2019)