

(問い合わせ先)
国立精神・神経センター
神経研究所疾病研究第3部 沼川忠広室長
電話 042-341-2711 (内線 5132)
神経研究所疾病研究第3部 功刀浩部長
(内線 5131)

平成21年1月13日

報道関係者各位

国立精神・神経センター

研究成果の発表について

うつ病の発症に密接に関係するとされるストレスホルモン受容体と脳由来神経栄養因子受容体の相互作用を明らかにした論文が、「米国科学アカデミー紀要 (Proc Natl Acad Sci USA)」に、online版で平成21年1月6日、冊子版で1月13日に発表されましたので、お知らせいたします。

【研究成果等の概要】

〜うつ病発症に関与する2つの鍵分子の相互作用を発見〜

ストレスホルモンであるグルココルチコイド(※1)の濃度の慢性的な上昇が、中枢神経の機能に重要な脳由来神経栄養因子(BDNF ※2)の働きを抑制するメカニズムを発見

国立精神・神経センター神経研究所の研究チームは、うつ病の発症や病態に深く関係しているグルココルチコイドとBDNFとが、それぞれの受容体を介して相互作用していることをラットの培養中枢神経細胞を用いた実験で明らかにした。グルココルチコイドの濃度が慢性的に上昇していると、これらの受容体間の相互作用が減少し、BDNFが神経細胞より放出させる神経伝達物質の放出量が低下することを発見した。

グルココルチコイドは本来、ストレスに対抗するための抗炎症作用や血糖値上昇作用などを持っており、グルココルチコイド受容体を介してその効果を発揮している。神経系においても、短時間のグルココルチコイド投与が神経細胞

を保護することなどが実験で確かめられている。反対に、うつ病患者や持続的なストレスを受けた動物では、血中グルココルチコイド濃度が過剰になってしまい、中枢神経系に悪影響をもたらすとされている。慢性的なストレスは、視床下部-下垂体-副腎内分泌系を介して副腎皮質からのグルココルチコイドの放出量を持続的に上昇させてしまう（図参照）。これがうつ病の発症と関係していることは、同研究チームによるヒトを対象とした臨床研究でわかっていた。

一方、BDNFは脳に豊富に存在している分子であり、神経細胞に対して有益な役割を持っている。これはBDNFやその受容体を持っていない遺伝子操作マウスが短命であり、神経機能が著しく低いという研究報告からも明らかであった。BDNFの量が、うつ病の発症時では低下していることが報告されており、抗うつ薬の効果はBDNF量を高めることによる、という説も有力になっている。しかし、慢性的なグルココルチコイドの上昇が、BDNFの働きを阻害する可能性やそのメカニズムについてはよくわかっていなかった。

国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第三部（功刀浩部長）の沼川忠広室長らは、グルココルチコイド受容体とBDNF受容体の相互作用の可能性や、BDNFが持つ神経伝達物質の放出作用に注目した。実験の結果、グルココルチコイド受容体とBDNF受容体とが実際に相互作用することを発見した。さらに、神経細胞に高濃度のグルココルチコイドを慢性的に投与すると、神経細胞が持っているグルココルチコイド受容体の量が著しく低下し、BDNF受容体との相互作用もそれに応じて低下することを明らかにした。そして、その相互作用の低下が原因となって、BDNFが放出させる神経伝達物質の量が減少していた。

本研究の成果により、慢性的にストレスホルモンに晒された場合に生じる神経機能低下の分子メカニズムの一端が説明できる可能性がある。今後この成果をもとに研究が発展すれば、うつ病治療のための創薬の新規標的分子の発見、新しい治療法の開発への寄与が期待される。

これらの研究成果は国際誌「Proc Natl Acad Sci USA」に平成21年1月6日にオンライン版に、1月13日に冊子版で掲載された。

(<http://www.pnas.org/papbyrecent.shtml>)

◆用語説明

(※1) ストレスホルモン (グルココルチコイド※1)

ストレスを感知すると視床下部-下垂体-副腎皮質系を介して血中のグルココルチコイド濃度が上昇し、この反応はストレス時においてグルコース代謝などの生体機能を向上させるなど重要な役割をもつ。しかし、慢性ストレスによって高レベルのグルココルチコイドが長期間続くと、中枢神経系が傷害され、これがうつ病の発症につながると考えられている。

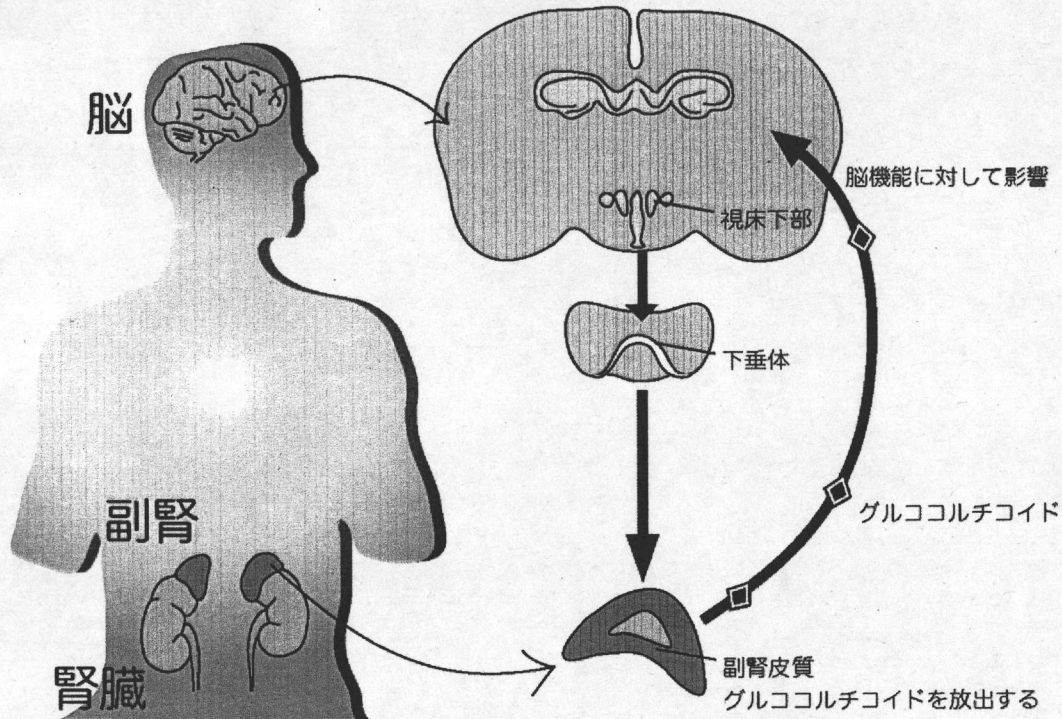
(※2) (脳由来神経栄養因子 ; BDNF)

神経細胞やグリア細胞から活動依存的に放出され、神経細胞の分裂、成熟、および生存維持などに非常に重要な役割を果たしている神経栄養因子の1つ。脳に非常に豊富に存在しており、受容体を発現している神経細胞に対してさまざまな作用を及ぼす。最近では、神経伝達機能にも重要であり、記憶・学習など脳の高次機能にも必須であることがわかってきた。

グルココルチコイド(ストレスホルモン)濃度の慢性的な上昇が、
中枢神経機能に重要な脳由来神経栄養因子(BDNF)の働きを抑制するメカニズム

(視床下部 - 下垂体 - 副腎皮質の内分泌系)

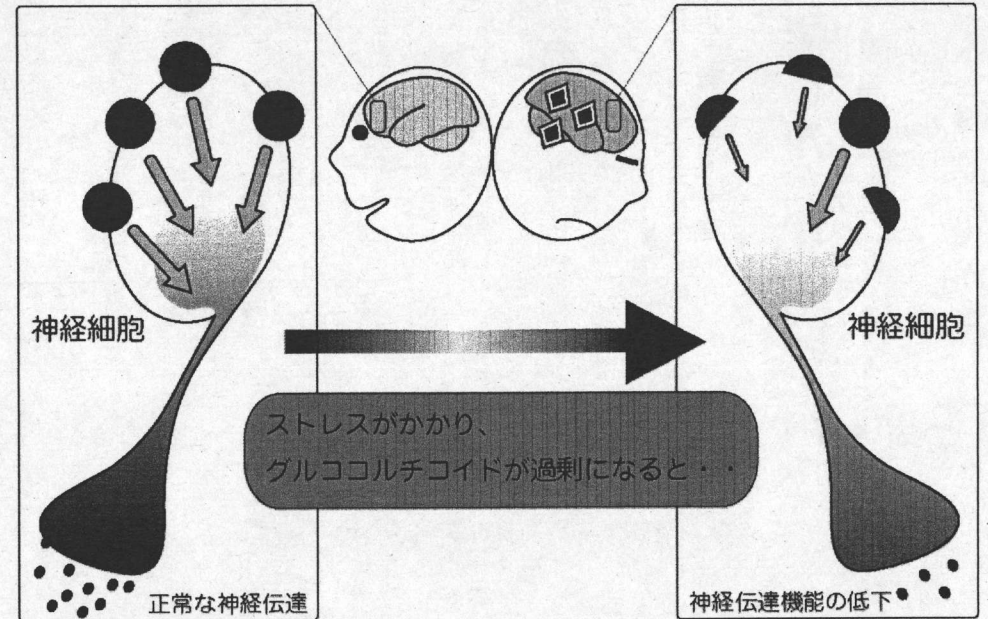
ストレス情報を、ホルモンの分泌量に変換し伝えるシステム



グルココルチコイドは、ストレス時に生体機能を向上させるために必要とされるホルモン。
これまで、過剰なストレスが慢性的となって生じるグルココルチコイド濃度の上昇が、
中枢(脳)機能にどのように影響を与えるのかは明らかでなかった。

(平常時)

(ストレスホルモン過剰)



平常時は、BDNF 受容体とグルココルチコイド
受容体の複合体が豊富で、BDNF が放出させる
神経伝達物質の量が多い。

複合体の量が減少し、神経伝達物質の
放出量も減少してしまう。

