

解禁時間 (TV, WEB など) : 平成 28 年 3 月 15 日午前 5 時 (日本時間)
(新聞) : 平成 28 年 3 月 15 日付朝刊



平成 28 年 03 月 10 日

千葉大学

Tel: 043-290-2018 (広報室)

うつ病の病因に可溶性エポキシド加水分解酵素の異常が関与 ～新しい予防法・治療法の開発に期待～

千葉大学 (学長: 徳久剛史) 社会精神保健教育研究センターの橋本謙二教授 (神経科学)、日本学術振興会特別研究員の任乾博士らは、代表的な精神疾患であるうつ病の病因に脂質代謝に関わる可溶性エポキシド加水分解酵素の異常が関与していることを明らかにした。

うつ病は、代表的な精神疾患であるが、その病因は未だ明らかでない。今回、可溶性エポキシド加水分解酵素阻害薬と可溶性エポキシド加水分解酵素の遺伝子欠損マウスを用いて、うつ病の病因に可溶性エポキシド加水分解酵素が重要な役割を果たしている事を明らかにした。うつ病のモデル動物 (炎症、社会的敗北ストレス) およびうつ病患者の死後脳を用いた研究から、可溶性エポキシド加水分解酵素のタンパク発現がうつ病様症状を呈するマウス脳組織やうつ病患者の死後脳組織で増加していることを見出した。また、可溶性エポキシド加水分解酵素阻害薬の投与は、うつ様症状を呈するマウスで即効性の抗うつ効果を示した。さらに、この阻害薬の投与、あるいはこの酵素を遺伝子欠損させると、社会的敗北ストレスによって引き起こされるうつ症状が起きない事 (ストレスレジリエンス) を見出した。

可溶性エポキシド加水分解酵素はアラキドン酸代謝系の脂質代謝に関わる重要な酵素であり、近年炎症に関わっている事が判ってきた。うつ症状では、脳内の可溶性エポキシド加水分解酵素が増加し、炎症が起きていると推測される。今回の研究成果は、近年提唱されているうつ病の炎症仮説を支持する重要な成果である。さらに可溶性エポキシド加水分解酵素阻害薬は、うつ病の新しい治療薬や再発予防として有用であると考えている。

本研究成果は、米国カリフォルニア大学デービス校の Bruce D. Hammock 教授らと共同で実施したものです。本研究成果は、2016 年 03 月 14 日 (米国東海岸時間午後 3 時) に米国科学アカデミー紀要の電子版で公開されます。

本成果は、以下の研究費等によって得られました。

文部科学省: 新学術領域「マイクロエンドフェノタイプによる精神病態学の創出」
研究課題「グルタミン酸シグナルを介した精神疾患動態におけるマイクロエンドフェノタイプの解明」

研究代表者: 橋本謙二 (千葉大学社会精神保健教育研究センター教授)

研究期間: 平成 24 年度～平成 28 年度

【用語解説】

- 1). うつ病：わが国では、100人に3～7人という割合でうつ病を経験したという調査報告がある。世界保健機構（WHO）の報告では、世界中で3.5億人がうつ病に罹患しており、年間80万人の方が自殺で自ら命を絶っていると報告されています。うつ病の薬物療法として、抗うつ薬などが使用されているが、既存の抗うつ薬が効かない治療抵抗性の患者群も存在する。ストレスなどの要因がうつ病の発症に関わっている事が知られているが、うつ病発症の詳細なメカニズムは未だ明らかでない。
- 2). 可溶性エポキシド加水分解酵素：アラキドン酸などの不飽和脂肪酸の代謝で生じるエポキシエイコサトリエン酸を代謝してジオール類に分解する酵素である。
- 3). 可溶性エポキシド加水分解酵素阻害薬：エポキシエイコサトリエン酸は、血管拡張、血管平滑筋細胞の移動阻害作用、抗炎症作用などがあり、可溶性エポキシド加水分解酵素を阻害することにより、心臓血管系へのエポキシエイコサトリエン酸の効果が高まると予想され、可溶性エポキシド加水分解酵素阻害薬が治療薬として期待されている。
- 4). 社会的敗北ストレスモデル：比較的小さなマウスが、体の大きい攻撃的なマウスと1日10分間、10日間対面して、攻撃を受け、残りの期間も、同じケージ（仕切り版で両者は接触できない）で10日間生活する。繰り返しの身体的・精神的ストレスにより、大多数の小さなマウスが、社会的回避や快樂喪失反応（アンヘドニア）などのうつ症状を引き起こす。このモデルは、現在、うつ病の動物モデルとして世界中で幅広く使用されている。

【論文タイトル】

Ren Q, Ma M, Ishima T, Morisseau C, Yang J, Wagner K, Zhang JC, Yang C, Yao W, Dong C, Han M, Hammock BD, Hashimoto K.

Gene deficiency and pharmacological inhibition of soluble epoxide hydrolase confers resilience to repeated social defeat stress.

Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America in press.

本件に関するお問い合わせ先
千葉大学社会精神保健教育研究センター
橋本謙二
Tel : 043-226-2587 Fax : 043-226-2561
E-mail : hashimoto@faculty.chiba-u.jp