

慢性ストレスによるシナプス代謝シフトの実態と機序、意義の解明

永井裕崇

神戸大学大学院医学研究科 薬理学分野

【研究の背景】

社会や環境より受けるストレスはうつ病のリスクとなり、うつ病では脳代謝の変容が知られる。我々はこれまで、マウスの慢性社会挫折ストレスを用いて、ストレスが前頭前皮質を中心とした多様な神経回路や代謝を独立に変化させ認知情動変容を招くこと、とりわけ前頭前皮質のシナプスにおける代謝変容の重要性を示唆してきた。しかし、その実態や意義、そして分子機序には未だに不明な点が多い。

【目 的】

本研究では、ストレスにより前頭前皮質に生じるシナプス代謝シフトに焦点を当て、シナプス特異的な代謝物解析や神経細胞の代謝変化に対するミクログリアの応答を調べることにより、ストレスによるシナプス代謝変容の実態と意義を解明する。さらに、神経回路特異的なオミクス解析を行うことにより、前頭前皮質のシナプス代謝を導く神経回路機序を解明する。

【方 法】

慢性ストレスに供したマウスの前頭前皮質シナプス分画を抽出し、CE-MSによるメタボローム解析を実施することで、ストレスにより生じるシナプス分画特異的な代謝物変化を調べた。また、前頭前皮質の中央代謝系を正常化させる目的で糖輸送体をノックダウンし、その際のミクログリアの遺伝子発現変化を調べた。これにより、神経細胞の代謝変化がミクログリア活性化に及ぼす影響を評価した。また、神経回路特異的な代謝変化を明らかにするために多様な脳領域に対して質量分析イメージングを行い、メタボロームの分析を行った。海馬と前頭前皮質の類似性に基づき海馬から前頭前皮質へ投射する回路に着目し、糖輸送体や中央代謝系制御との関わりが深いグルコルチコイド受容体のノックダウンを行い、ストレス関連行動への影響を調べた。

【結 果】

シナプス分画特異的なメタボローム解析では、一部の解糖系中間代謝物質が増加する傾向を認めた。ミクログリアが蛍光タンパクを発現する CX3CR1-EGFP マウスを用い、前頭前皮質において糖輸送体のノックダウンを行った。その後ミクログリアを FACS ソーティングにより回収し RNAseq 解析を実施した。その結果、慢性ストレスによってミクログリアの遺伝子発現プロファイルは著明に変動するものの、糖輸送体のノックダウンにより一部遺伝子セットの変化が抑制できることを見出した。すなわち、慢性ストレスによるミクログリア活性化は多様なドメインが存在し、一部のドメインが神経細胞の代謝依存的であることが明らかとなった。さらに、多様な脳領域に対して質量分析イメージングを行った結果、前頭前皮質や海馬においては糖蓄積が見られ、感覚運動野や側坐核においてはむしろ糖が減少することが明らかとなった。これらの知見は慢性ストレスが脳領域選択的な代謝変化を導くことを示す。海馬と前頭前皮質の間には一方向性の神経投射がある。海馬→前頭前皮質回路における糖輸送体及びグルコルチコイド受容体のノックダウンを実施したところ、ストレスによる認知機能障害を抑制した。

【考 察】

本研究により、ストレスによるミクログリア活性化に前頭前皮質神経細胞の代謝が重要であること、及びストレスによる認知機能障害に海馬一前頭前皮質回路における糖輸送体やグルコルチコイド受容体が重要であることが分かった。グルコルチコイドが糖輸送体の発現亢進を招くことを考慮すると、これらの知見は慢性社会ストレスによるグルコルチコイドの分泌が海馬一前頭前皮質回路の代謝リモデリングを引き起こし、それが脳内炎症の起点となることを示唆する。また、本研究ではシナプス分画を用いてメタボローム解析を実施したものの、全分画を用いて実施した以前の検討と比べ、ストレスによる変化を観察しにくかった。代謝物は経時的に刻々と変化することが知られており、生化学的な調整過程で変化することでストレスによる影響を補足しにくかった可能性が考えられた。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

これまでうつ病患者において膝下野(25 野)の糖取り込み亢進が病状と関連することが知られていたものの、その機序や意義は全く不明であった¹⁾。本研究はマウスストレスモデルにおいて膝下野の相同領域である前頭前皮質が糖取り込み亢進を示し、それが脳内炎症の引き金になることを世界に先駆けて見出したものであり、うつ病患者とストレスモデルマウスの間で共通した中間表現型を同定した点で意義深い。今後はこの中間表現型の詳細な分子・細胞・回路レベルの機序解明を行い、臨床サンプルの解析を並行して行うことでうつ病の病態解明、及びうつ病の層別化医療への貢献が見込まれる。

【参考・引用文献】

1. Nagai H. Deciphering prefrontal circuits underlying stress and depression: exploring the potential of volume electron microscopy. *Microscopy (Oxf)*. 2024;73(5): 391-404.