

〈6〉エストロゲン受容体の新規スプライシング異常

～女性のうつ病克服を目指して～

Novel aberrant alternative splicing forms of the estrogen receptor 1 gene may play a role in depression in females

藤田保健衛生大学総合医科学研究所遺伝子発現機構学研究部門 眞部 孝幸

女性のうつ病発症は、男性に比して約二倍も高いと言われている。その原因は単一ではなく、月経周期、出産、更年期やそれらに伴うストレスなど生物学的要因、環境要因、精神的要因が複雑に絡み合っていることが考えられる。我々はそれらのうち、女性の身体生理、特に女性ホルモンにまつわる現象に着目してきた。これまで、女性ホルモンであるエストロゲン (ES) が、脳内のセロトニン (5-HT) 神経系の機能と密接な関係があり、ES の分泌現象により 5-HT の情報伝達が抑制され抑うつ感や無気力などの精神運動抑制を起こすことを見出した。つまり、ES 濃度の上昇が、5-HT の分泌を促進し、抗うつ病効果につながる。一方近年我々は、ES 受容体の新規スプライシング異常が、脳内環境変化に伴って引き起こされる事を見出した。しかしながら、これら異常スプライシングと ES 情報伝達系の異常との関係については全く分かっていない。

今回我々は、以下の成果を得る事ができた。(1) 卵巣摘出ラットでは、その自発運動量が有意に低下し、扁桃体中心核におけるセロトニン分泌が有意に減少していた。(2) ストレス等脳内環境の攪乱によって発現が乱れるスプライシング抑制因子 hnRNPA1 の過剰発現によって、神経系細胞内で ES 受容体遺伝子 ESR1 の新規異常スプライシングが起こる。(3) この異常スプライシングは2種類のあり、いずれもドミナントネガティブフォームを形成する (ES 量がたとえ減少していなくても、ES シグナルを下流に伝達する事ができない)。(4) ESR1 の異常スプライシングが起こっている状態の細胞では、詳細は未だ不明であるが、精神疾患に関与していることが指摘されている多くの遺伝子群の発現が攪乱されていた。

本研究課題による成果は、女性特有のうつ病や50%にもおよぶ現行治療薬耐性のうつ病など不可解な部分を解き明かし、新たな治療法の開発につながるかも知れない。

参考文献

1. Terada K, Izumo N, Suzuki B, Karube Y, Morikawa T, Ishibashi Y, Kameyama T, Chiba K, Sasaki N, Iwata K, Matsuzaki H, Manabe T. Fluvoxamine moderates reduced voluntary activity following chronic dexamethasone infusion in mice via recovery of BDNF signal cascades. *Neurochem Int.*, in press, 2014.