トピック

レプチンの抗うつ作用と肥満に合併する うつ病態における意義

山田 伸子,勝浦 五郎,海老原 健,越智ゆかり,細田 公則,中尾 一和

京都大学大学院医学研究科臨床病態医科学・内分泌代謝内科

はじめに

肥満は、心血管障害や、高血圧・糖尿病・高脂血症などの代謝異常の危険因子である。加えて、最近、肥満者ではうつ病及びうつ状態の有病率が高いことが報告されている^{1,2)}。

しかしながら,これまでのところ, 肥満症に合併するうつ病の詳細なメカ ニズムは明らかにされていない. 肥満 のkey分子である脂肪細胞から分泌さ れるレプチンは視床下部に作用し、摂 食抑制やエネルギー亢進, 糖代謝およ び脂質代謝を改善する. また, 大脳皮 質や海馬に作用し、学習記憶や情動を 調節することも報告されている3).肥 満のヒトやげっ歯類においては、脂肪 組織量に比例して高い血中レプチン濃 度を示すにも関わらずレプチンによる 摂食抑制およびエネルギー消費亢進作 用が認められない,「レプチン抵抗性」 が存在する4,5).「レプチン抵抗性」は 肥満形成の中核を成す重要な現象であ る⁶⁾. そこで, 本研究では, 肥満に高 頻度に合併するうつ状態におけるレプ チンの意義を検討することを目的に以 下の検討を行った.

レプチンのうつ状態に 対する作用

うつ状態の評価方法には、抗うつ 薬開発における動物モデルのうつ状態 の評価方法として標準的なもので最も 信頼度が高い強制水泳テストおよび Sucrose preferenceテストを用いた. 強 制水泳テストは情動ストレスにより誘 発されるうつ状態であり、1日目に15 分間強制水泳をさせ、24時間後に6分 間泳がせ、後半4分間の無動時間を測 定する. 無動時間が長いほど、より強 いうつ状態であることを反映する7. Sucrose preference テストはbasalのう つ状態を示し、ヒトのうつ病で認めら れる無欲状態を反映する8).このテス トでは3%ショ糖溶液に対する嗜好性 を評価し、嗜好性の低下がうつ状態を 反映する.

正常マウスの強制水泳テストによるうつ誘発に対するレプチンの効果

10週齢の雄C57BL/6Jマウスを用いて,強制水泳テストにより誘発されたうつ状態に対するレプチン皮下投与および側脳室内投与の効果を検討した

(図1A,B). 1日目の強制水泳により うつ状態が誘発されるため、生食皮下 投与群では、1日目の強制水泳が行 われていないマウスの無動時間(data not shown) と比べ, 無動時間は約2倍 になる. 三環系抗うつ薬であるデシプ ラミンは無動時間を著明に減少させ, 抗うつ作用が確認できた. レプチン皮 下投与により無動時間はデシプラミン と同程度まで減少し、レプチン皮下投 与にも抗うつ作用があることが明らか になった. また, 皮下投与の約30分の 1のレプチンを側脳室内投与すると無 動時間が明らかに減少し, 抗うつ作用 が認められた. これらのことから, 外 因性のレプチンに抗うつ作用があり, レプチンの抗うつ作用の作用部位は中 枢であることが明らかになった.

2)*ob/ob*マウスおよびレプチン過剰 発現トランスジェニックマウス (LepTg) のうつ状態の評価

次に, 内因性のレプチンの抗うつ作 用について検討する目的で,レプチ ン欠損ob/obマウスおよびレプチン過 剰発現LepTgマウス⁹⁾のうつ状態を強 制水泳テストにより評価した. ob/ob マウスは強制水泳テストにより無動時 間の著しい延長が認められ,強いうつ 状態が誘発されたが、レプチン皮下投 与によりそのうつ状態は野生型マウス のレプチン皮下投与群と同程度にま で改善が認められた (図1C). 一方, LepTgマウスでは強制水泳テストによ り, 野生型マウスで観察された無動時 間の延長が認められず, うつ状態が誘 発されにくいことが明らかになった (図1D). これらの結果から, 内因性 のレプチンに抗うつ作用があることが 明らかになった.

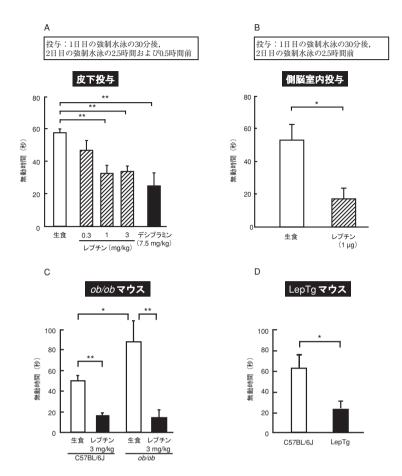


図1 レプチンのうつ状態に対する作用

- A:正常マウス (10週齢オスC57BL/6Jマウス) の強制水泳テストによるうつ誘発に対するレプチン皮下投与の効果.
- B:正常マウス(10週齢オスC57BL/6Jマウス)の強制水泳テストによるうつ誘発に 対するレプチン側脳室内投与の効果。
- C:ob/obマウスの強制水泳テストによるうつ誘発に対するレプチン皮下投与の効果.
- D:LepTgマウスにおける強制水泳テストにより誘発されるうつ状態の評価.

2. 高脂肪食誘発肥満 (DIO) マウスのうつ状態の評価

肥満に合併するうつ状態を評価する目的で、高脂肪食摂取による食事性肥満モデル (DIO) マウスにおけるうつ状態の評価を行った。6週齢のオスC57BL/6Jマウスに、DIOマウスには60%高脂肪食(D12492: Research Diets)を、正常対照群にはCE-2(日本クレア)を15週間負荷した。DIOマウスでは著しい体重増加と正常対照群の約20倍のレプチン血中濃度が認められた。強制水泳テストによりDIOマウスは正常対照群に比べ

有意に無動時間が延長しており、より強いうつ状態が誘発されていることが明らかになった(図2A). また、Sucrose preferenceテストにおいてもDIOマウスの3%ショ糖溶液の摂取量は正常対照群に比べ有意に減少していた(図2B). 以上の結果から、DIOマウスはbasalおよび情動ストレスにより誘発されるうつ状態の双方において強いうつ状態を示すことが明らかになった.

3. DIOマウスのうつ状態に 対するレプチン作用

ここで、DIOマウスを用いて、強制水泳テストにより誘発されたうつ状態に対するレプチンの皮下投与および側脳室内投与による効果を検討した。正常対照群で効果が認められた投与量のレプチン皮下投与ではDIOマウスで無動時間の短縮は認められなかった。一方、デシプラミン皮下投与の抗うつ作用は依然認められた(図2C)。また、レプチン側脳室内投与によっても有意な無動時間の減少は観察されなかった(図2D)。以上の結果から、DIOマウスではレプチン投与による抗うつ作用が消失していることが明らかになった。

4. レプチンの海馬における作用

DIOマウスでレプチンの抗うつ作用の減弱が観察されたため、レプチンの抗うつ作用の作用部位とそのメカニズムについて検討を行った。うつ状態の主な調節部位は海馬であり、海馬のbrain-derived neurotrophic factor (BDNF) はうつ状態を抑制することが報告されている¹⁰⁾. そこで、レプチンの抗うつ作用における海馬BDNFの関与について検討し、さらに、DIOマウスにおけるうつ状態の原因が海馬におけるレプチン作用の減弱の可能性について検討した。

1) レプチン皮下投与後の海馬にお けるシグナルの検討

正常対照群およびDIOマウスに先ほどの強制水泳テストと同じ条件でレプチンを皮下投与し、海馬におけるc-Fos発現について検討した。レプチンの皮下投与により正常対照群ではc-Fos陽性細胞数の有意な増加が認められたが、DIOマウスではレプチンの皮下投与によるc-Fos陽性細胞数の変化は認められず、レプチン作用の減弱が示唆された(図2E).

2) レプチンの抗うつ作用における 海馬BDNFの関与

^{*} p < 0.05, ** p < 0.01.

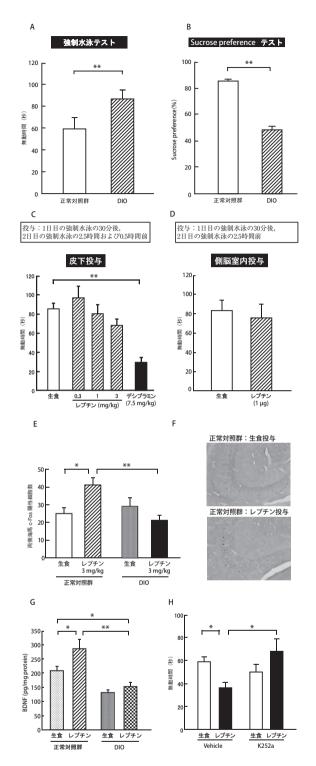


図2 高脂肪食誘発肥満(DIO)マウスのうつ状態の評価

- A:高脂肪食誘発肥満モデル(DIO)マウスにおける強制水泳テストによるうつ状態の評価.
- B: Sucrose preferenceテストによるうつ状態の評価.
- C:DIOマウスの強制水泳テストによるうつ誘発に対するレプチン皮下投与の効果.
- D: DIOマウスの強制水泳テストによるうつ誘発に対するレプチン側脳室内投与の効果.
- E:海馬におけるレプチン皮下投与後のc-Fos発現の検討.
- F:海馬CA3領域における生食およびレプチン皮下投与後のc-Fos.
- G:レプチン投与による海馬のBDNF濃度の変化.
- H:強制水泳テストにおけるレプチンの抗うつ作用に対するK252aの効果.

次に、レプチンの抗うつ作用における海馬のBDNFの関与について検討を行った。

DIOマウスでは, 正常対照群に比 べ、海馬のBDNF濃度は有意に減少 していた (data not shown). さらに, レプチンの皮下投与により正常対照群 では海馬のBDNFタンパク質濃度が有 意に増加するのに対し、DIOマウスで は変化が認められなかった(図2G). これらの結果から、レプチンは正常状 態では海馬のBDNFを増加させること が明らかになり、さらに、この結果か らもDIOマウスの海馬におけるレプチ ン作用は減弱している可能性が示さ れた. また、レプチンの抗うつ作用に BDNFが関与するかどうかについて検 討する目的でレプチン作用に対する BDNFの受容体であるTrkB阻害薬の K252aの効果を検討した.

Vehicleの側脳室内投与では、これまで示してきた結果に一致して、レプチンの皮下投与による無動時間の減少が認められた。一方、レプチンと K252aの併用投与によって、レプチン皮下投与による抗うつ作用は消失した (図 2H).

おわりに

以上の検討をまとめると、レプチンは抗うつ作用を示し、DIOマウスでは抗うつ作用をもつレプチンの濃度が上昇しているにもかかわらず、海馬におけるレプチンの作用が減弱しており、海馬においても「レプチン抵抗性」が存在していることが明らかになった。本研究により、肥満に高頻度に合併するうつ状態の病因の一部に海馬におけるレプチン作用の減弱が関与している可能性が示唆された(図3).

謝辞

臨床的側面から貴重なご意見をいた だいた京都医療センター臨床研究セン

^{*} p < 0.05, ** p < 0.01.

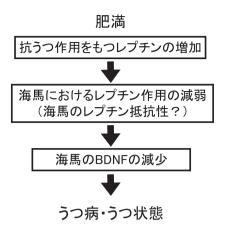


図3 肥満に合併するうつ病におけるレプチンの意義

ター糖尿病研究部・臨床代謝栄養研究 室,浅原哲子室長に厚く御礼申し上げ ます.

文 献

- Zhao G, Ford ES, Dhingra S, et al.: Depression and anxiety among US adults: associations with body mass index. Int J Obes 2009, 33: 257-266.
- 2) Roberts RE, Strawbridge WJ, Deleger S, et al.: Are the fat more jolly? Ann

- Behav Med 2003, 24: 169-180.
- 3) Harvey J: Leptin: a diverse regulation of neuronal function. J Neurochem 2007, 100: 307-313.
- Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, et al.: Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. Nat Med 1996, 2: 589-593.
- 5) Hamann A, Matthael S: Regulation of energy balance by leptin. Exp Clin

- Endocrinol Diabetes 1996, **104**: 293-300.
- Myers MG, Cowley MA, Münzberg H: Mechanisms of leptin action and leptin resistance. Annu Rev Physiol 2008, 70: 537-556.
- Lucki I: The forced swimming test as a model for core and component behavioral effects of antidepressant drugs. Behav Pharmacol 1997, 8: 523-532.
- Willner P: Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation. Psychopharmacology 1997, 134: 319-329.
- Ogawa Y, Masuzaki H, Hosoda K, et al.: Increased glucose metabolism and insulin sensitivity in transgenic skinny mice overexpressing leptin. Diabetes 1999, 48: 1822-1829.
- 10) Monteggia LM, Luikart B, Barrot M, et al.: Brain-derived neurotrophic factor conditional knockouts show gender differences in depression-related behaviors. Biol Psychiatry 2007, 61: 187-197.

*論文の内容は2010年度日本肥満学会若手研究者奨励賞(YIA)の受賞対象となったものである.