



KAGOME

平成 28 年 07 月 26 日

千葉大学

Tel: 043-290-2018 (広報室)

うつ病の病因に転写因子 Keap1-Nrf2 系が関与 ～野菜に含まれる化合物でうつ病を予防～

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）、大学院医学薬学府博士後期課程の姚偉らは、代表的な精神疾患であるうつ病の病因に炎症や酸化ストレスに関わる転写因子 Keap1-Nrf2 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、転写因子 Nrf2 を活性化する化合物（野菜に含まれるスルフォラファンなど）と Nrf2 遺伝子欠損マウスを用いて、うつ病の病因に Nrf2 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（社会的敗北ストレス）において、Keap1 および Nrf2 タンパク発現がうつ病様症状を呈するマウス脳組織（前頭皮質、海馬）で減少していることを見出した。Nrf2 遺伝子欠損マウスは炎症を示し、うつ症状を呈した。また、ストレスを与える前にスルフォラファンをマウスに投与すると、繰り返しの社会的敗北ストレスによるうつ症状の発症を予防した。さらに、スルフォラファンの前駆体（グルコラファニン）を含む餌を3週間与えると、社会的敗北ストレスによって引き起こされるうつ症状の発症を予防できる可能性（ストレスレジリエンス）が示唆された。

炎症やストレスに伴い、脳内の Keap1-Nrf2 系が低下し、うつ症状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成果である。さらにスルフォラファンは、ブロッコリースプラウト等の緑葉野菜に多く含まれる安全な化合物であるため、栄養学的観点から、食事として摂取することにより、うつ病の予防やうつ病患者の再発予防として有用であると考えている。

本研究成果は、東北大学の山本雅之教授、株式会社カゴメと共同で実施したものです。本研究成果は、2016年07月29日（英国時刻午前10時）にオープンアクセス雑誌、Scientific Reports に掲載されます。

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

AMED：脳科学研究戦略推進プログラム「融合脳」

研究課題「うつ症状の神経基盤に基づく診断・治療法の開発－皮質・側坐核・中脳への
着目」

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 28 年度～平成 32 年度

公益財団法人 先進医薬研究振興財団 精神薬療研究助成

研究課題「うつ病の病態における Keap1-Nrf2 系の役割と予防薬としての Nrf2 化合物」

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 26 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). 転写因子 Keap1-Nrf2 制御系：生体の酸化ストレス防御機構において重要な役割を果たしている。多くの研究から、この転写因子は様々な疾患との関連が指摘されている酸化ストレスや炎症に関わっている。
- 3). スルフォラファン：ブロッコリーなどの緑葉野菜に含まれる化合物で、すぐれた解毒作用や抗酸化作用から、がんなどの様々な疾患の予防効果が報告されている。また高濃度のスルフォラファン（スルフォラファンの前駆体であるグルコラファニン）を含むブロッコリースプラウトなども開発され、食品としてスーパー等で市販されている。
- 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】

Yao W, Zhang JC, Ishima T, Dong C, Yang C, Ren Q, Ma M, Han M, Wu J,
Suganuma H, Ushida Y, Yamamoto M, Hashimoto K.

Role of Keap1-Nrf2 in depression and dietary intake of glucoraphanin confers
stress resilience in mice.

Scientific Reports 6: 30659 (2016).

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