

# 全身性エリテマトーデスの抑うつ症状に細胞老化が関与

～老化細胞を標的とした新しい治療戦略への期待～

## ポイント

- ・抑うつ症状を起こした全身性エリテマトーデス（SLE）モデルマウスで、脳内に老化細胞が蓄積。
- ・老化細胞除去薬フィセチンの経口投与によって、脳内の老化細胞や炎症が減少し、抑うつ症状が改善。
- ・老化細胞除去が、SLEに伴う抑うつ症状の新しい治療法へと発展することが期待。

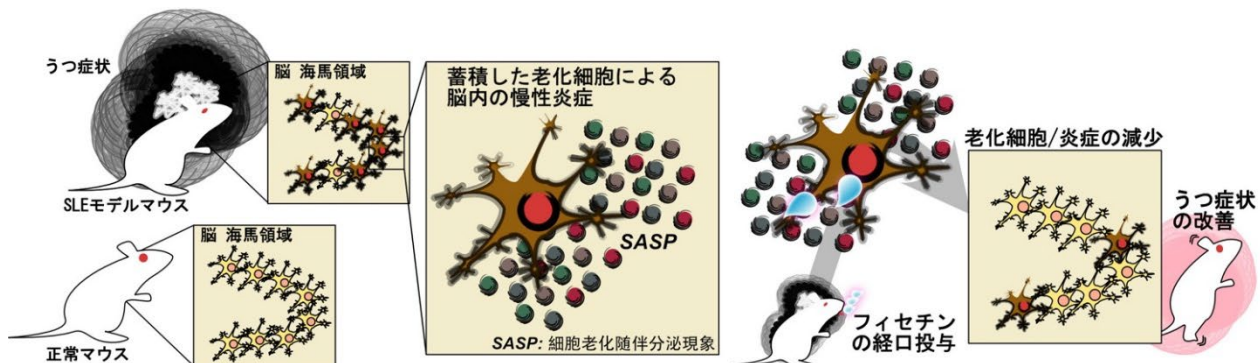
## 概要

北海道大学大学院保健科学研究院の千見寺貴子教授，札幌医科大学医学部解剖学第2講座の齋藤悠城講師，藤宮峯子教授らの研究グループは全身性エリテマトーデス（SLE）モデルマウスの抑うつ症状に脳内に蓄積する老化細胞が影響していること，さらに老化細胞を取り除くことで抑うつ症状が改善されることを新たに見出しました。

SLEは皮膚や粘膜，腎臓や心血管の炎症など全身性の炎症病変を特徴とする自己免疫疾患です。中でも中枢神経ループスと呼ばれる中枢神経症状を発症する場合があります，抑うつ症状などの神経精神症状を伴います。研究グループは，抑うつ症状を伴うSLEモデルマウスの脳内に老化した神経細胞が蓄積していることを明らかにしました。さらに，老化した神経細胞は脳内の炎症を助長し，抑うつ症状の原因の一つになることが推測されました。そこで，老化細胞を選択的に除去可能な薬剤（老化細胞除去薬）の一つであるフィセチンに着目し，SLEモデルマウスの抑うつ症状への改善効果を検討しました。フィセチンは野菜やフルーツに含まれるポリフェノールの一種です。フィセチンをSLEモデルマウスに経口投与すると，脳内の老化細胞が減少し，炎症が抑制されると同時に，抑うつ症状の改善に有効であることがわかりました。

本研究成果は，これまで不明な点が多く残されていたSLEの中枢神経症状である抑うつ症状に老化細胞の蓄積が関与している可能性を明らかにしました。また，フィセチンの経口投与によって脳内の老化細胞を除去すると抑うつ症状が改善されたことから，これらの成果がSLEの中枢神経症状の新しい治療法の発展につながることを期待されます。

なお，本研究成果は，2021年11月3日（水）公開の*Frontiers in Immunology*誌にオンライン掲載されました。



## 【背景】

SLEは自己免疫疾患のひとつで、全身性に炎症性の病変を呈する疾患です。皮膚や腎臓など様々な臓器で炎症が起こり、臓器の機能が障害されますが、中枢神経も同様に障害されることがわかっています。これは中枢神経ループスと言われ、様々な神経症状を呈することが知られています。そのうち、うつ症状は中枢神経ループスの30%ほどにみられることが知られる代表的な症状の一つです。しかし、中枢神経ループスの病態メカニズムについては、脳内での過剰な免疫反応や炎症性物質（サイトカイン）の増加があることなど、少しずつ解明されていますが、いまだに不明な点が多くあります。さらに治療法が十分に確立されていないことから、SLEの中枢神経ループスの病態解明と治療法の開発は喫緊の課題になっています。

近年、慢性炎症性疾患の原因に老化細胞の蓄積が関係していることが報告され、注目を集めています。老化細胞は、サイトカインなどの炎症性物質を大量に分泌する細胞老化随伴分泌現象（SASP）によって慢性炎症を引き起こすと考えられ、老化細胞をターゲットとした老化細胞除去薬が開発されています。研究グループでは、中枢神経ループスで起こる過剰な炎症に老化細胞の蓄積が関わっているのではないかと考え、研究を進めました。

## 【研究手法】

SLEに類似した症状を示すマウス（SLEモデルマウス）を用い、抑うつ症状を呈したマウスの脳を組織学的に解析し、脳のどの領域でどの細胞が老化しているのかを検討しました。また、神経芽細胞を培養し、放射線照射をすることで人為的に細胞老化を誘導し、老化細胞がどのように脳で炎症を引き起こすか検討しました。さらに、老化細胞除去薬として知られるフィセチンの効果によって、老化細胞を選択的にアポトーシス（細胞死）できるかどうか、またSLEモデルマウスに経口投与したときに脳内の老化細胞を除去し、抑うつ症状を改善させることができるかについて検討しました。

## 【研究成果】

はじめに、抑うつ症状を呈するSLEモデルマウスで、海馬領域に老化細胞が増加することを組織学的解析によって明らかにしました（図1）。さらに、老化した細胞の多くは神経細胞であることがわかりました。次に、老化細胞はどのようなサイトカインを分泌するのかを調べるために、神経芽細胞を培養し、放射線照射によって人為的に細胞老化を誘導し、SASPに関連する遺伝子の発現を解析しました。老化細胞は中枢神経ループスで増加する複数のサイトカインの分泌能力を高めることが判明しました（図2）。

次に、老化細胞を選択的に細胞死させることのできる薬剤の効果を、細胞培養実験で検証しました。これまで、いくつかの細胞老化除去薬が同定され、その有効性が特発性肺線維症や慢性腎臓病などで示されてきました。研究グループではその中から、野菜やフルーツに含まれるポリフェノールの一種であるフィセチンの効果を検証しました。

フィセチンを選んだ理由は、すでにサプリメントとして経口摂取されていること、並びにフィセチンによる細胞老化除去治療の治療研究がヒトで実施中であること、そしてフィセチンは他のポリフェノールよりも脳血液関門を通過しやすいことから、脳内の老化細胞に作用しやすいと考えたためです。フィセチンを老化した神経芽細胞と老化していない神経芽細胞に添加したところ、老化した神経芽細胞のみ数が減少することを確認しました（図3）。

最後に、抑うつ症状を呈したSLEモデルマウスにフィセチンを経口投与し、その有効性を検証しました。フィセチンを投与したマウスでは、投与していないマウスと比較して、脳内の老化細胞が減少する

と同時に炎症が減弱し（図4）、抑うつ症状が改善することがわかりました。

### 【今後への期待】

本研究では、SLEに伴う中枢神経ループスである抑うつ症状に老化細胞の蓄積が関与していることを明らかにしました。さらに老化細胞除去薬の一つであるフィセチンが、老化細胞を除去し、脳の炎症を抑制することでうつ症状を改善させることを明らかにしました。フィセチンは野菜やフルーツに含まれるポリフェノールの一種で、安全性が高いことが予測されることから、SLEに伴う抑うつ症状の新しい治療法となることが期待されます。

しかし、齋藤講師や千見寺教授らの過去の研究成果からすべての老化細胞が体に有害なわけではなく、むしろ有益な働きをすることもわかっています。今後は細胞老化除去薬が有害な老化細胞のみ選択的に排除できているのかなど、安全で有効な治療法の発展に向けてさらなる研究を続けています。

### 論文情報

論文名	Accumulation of senescent neural cells in murine lupus with depression-like behavior (抑うつ症状を伴う全身性エリテマトーデスモデルマウスの神経細胞は細胞老化を呈する)
著者名	齋藤悠城 <sup>1</sup> , 宮島真貴 <sup>2</sup> , 山本瀬菜 <sup>2</sup> , 佐藤史紗 <sup>2</sup> , 三浦倫寛 <sup>2</sup> , 藤宮峯子 <sup>1</sup> , 千見寺(齋藤)貴子 <sup>1,2*</sup> (1 札幌医科大学医学部解剖学第二講座, 2 北海道大学大学院保健科学研究院, *責任著者)
雑誌名	Frontiers in Immunology (国際免疫学会連合学術誌, オンライン国際科学雑誌)
DOI	10.3389/fimmu.2021.692321
公表日	2021年11月3日(水)(オンライン公開)

### お問い合わせ先

北海道大学大学院保健科学研究院 教授 千見寺貴子(ちけんじたかこ)

T E L 011-706-3382 F A X 011-706-3382 メール chickenji@pop.med.hokudai.ac.jp

札幌医科大学医学部解剖学第二講座 講師 齋藤悠城(さいとうゆうき)

T E L 011-611-2111 F A X 011-618-4288 メール yuki.saito@sapmed.ac.jp

### 配信元

北海道大学総務企画部広報課(〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

札幌医科大学経営企画課企画広報係(〒060-8556 札幌市中央区南1条西17丁目)

T E L 011-611-2111 F A X 011-611-2237 メール kouhou@sapmed.ac.jp

【参考図】

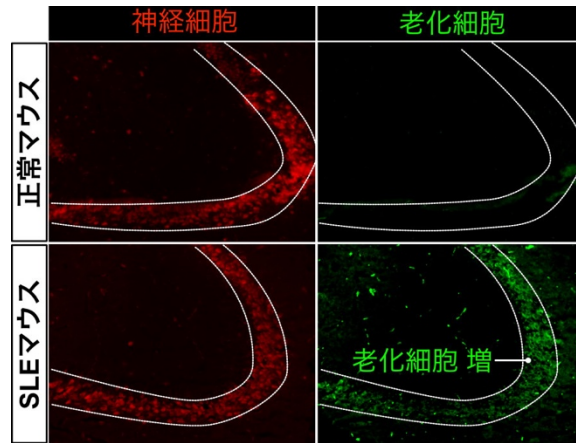


図 1. 正常なマウスと抑うつ症状を伴う SLE モデルマウスの、脳の海馬領域における老化した神経細胞量の比較。

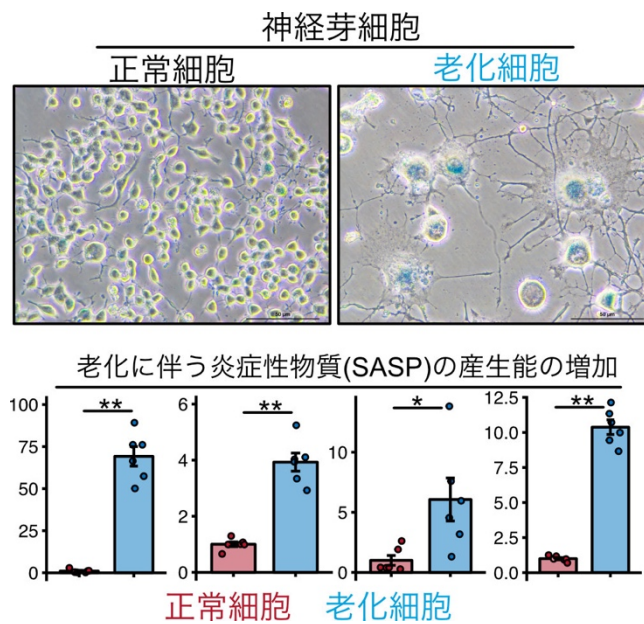


図 2. 正常な神経芽細胞と老化した神経芽細胞の、SASP に関連する遺伝子発現量の比較。

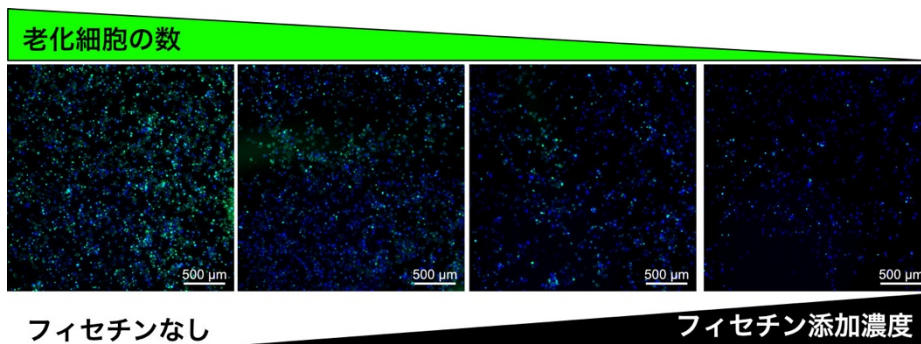


図 3. 細胞培養実験にて、フィセチンの添加が老化細胞の数を減少させた。

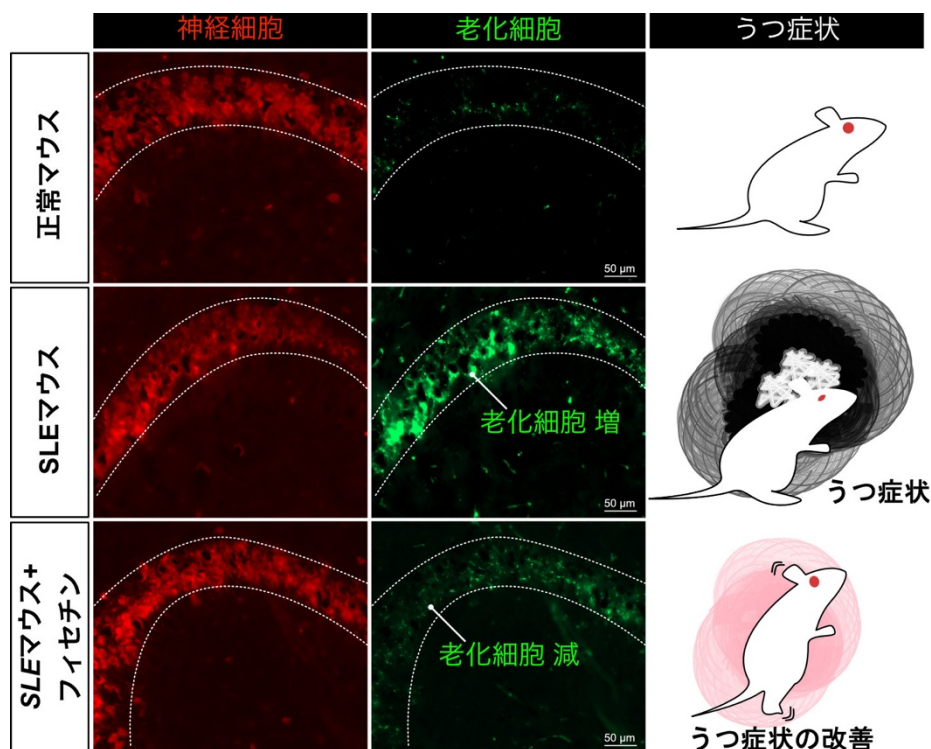


図 4. SLE モデルマウスにフィセチンを経口投与した結果、脳の海馬領域で老化細胞が減少し、抑うつ症状が改善。

#### 【用語解説】

- \*1 全身性エリテマトーデス（SLE） … 自己免疫疾患の一つで、DNA-抗 DNA 抗体など免疫複合体の組織沈着によって全身性に炎症性病変を起こす疾患。皮膚や腎臓、心血管、肺など様々な臓器で炎症が起こす。中でも、神経精神症状を伴う SLE は中枢神経ループスと呼ばれ、抑うつ症状の他、不安障害や認知障害などを起こす。
- \*2 細胞老化 … ダメージを受けた細胞が老化することで、Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP) と呼ばれる現象を起こし、免疫細胞の動員を増加させる。老化した細胞は免疫細胞によってクリアランスされ、正常な組織リモデリングが完了する。一方、正常にクリアランスされない老化細胞の存在も知られ、それらは慢性炎症を引き起こす。