

## 特集 1 レジリエンスの本体に迫る

## 2. 遺伝・環境相互作用によるレジリエンス形成の分子基盤

内田 周作\*

**抄録：**うつ病の発症・病態メカニズムは未だに不明であるが、遺伝的要因に加えてストレスなどの環境要因がかかると指摘されている。一方、慢性ストレスに曝露された人すべてが精神疾患を発症するわけではない。すなわち、遺伝・環境相互作用にもとづく神経可塑的变化がストレス性精神疾患の病態に関与している可能性がある。精神疾患の病態として想定されている神経可塑性・構造的可塑性異常には脳内の遺伝子発現調節機構が重要な役割を担っている。筆者らはこれまでに、遺伝・環境相互作用に起因するうつ病モデルマウスを用いた検討から、海馬・側坐核・内側前頭前野皮質におけるエピジェネティックな遺伝子発現調節がストレスレジリエンス形成に重要な役割を担っていることを見いだした。本稿では、エピジェネティクスにフォーカスを絞り、うつ病の病態とストレスレジリエンスとのかかわりについて概説する。

日本生物学的精神医学会誌 32 (4) : 165-169, 2021

**Key words :** gene x environment interaction, stress, resilience, depression, epigenetics, neural plasticity

## はじめに

うつ病は“抑うつ気分”と“興味・喜びの喪失”を主症状とする気分障害の1つで、欧米における生涯有病率は10%を超える深刻な疾患である。うつ病患者脳やストレス負荷動物における脳海馬萎縮、脳梁膝下の前頭前野の萎縮、前頭前野の神経細胞およびグリア細胞の縮小・減少などが報告され<sup>6, 21, 24)</sup>、うつ病態の生物学的基盤として、構造的可塑性異常・神経回路再構築の障害、すなわちうつ病の“神経可塑性異常仮説”<sup>16)</sup>が提唱された。うつ病の遺伝率は約37%と想定されており<sup>28)</sup>、これは、統合失調症や双極性障害における遺伝率(70~80%)<sup>28)</sup>に対して低いことから、気分障害の発症メカニズムに対する環境要因の重要性が示唆されている。つまり、「うつ病患者はストレスに対する脆弱性を素因として有し、ストレスなどの外的環境要因による神経可塑性異常が起因となってうつ状態に陥る」という“ストレス脆弱性仮説”がうつ病などのストレス性精神疾患の発症機序の1つとして想定

されている。

一方、過度なストレスを受けた人すべてが精神疾患を発症するわけではなく、多くの人々はストレスに適応して精神的健康を維持することができる。このようなストレスの影響に対する緩衝要因としてのレジリエンスは、ストレスに曝露されても健康的な精神状態を維持する力(抵抗力)と、発病後に健康な状態へと導く力(回復力)の二側面をもつ概念と捉えられている。しかし、従来の精神疾患の神経生物学的基盤研究は、脆弱性や発病後の病態を想定したものであり、精神疾患の発症・病態をより深く理解するためには、レジリエンスの側面も取り入れた、一面的でない基盤研究が望まれている。

神経可塑性には脳内における遺伝子発現制御機構が重要な役割を果たしている。うつ病患者死後脳解析において、神経可塑性にかかわる遺伝子ならびにそれら遺伝子の発現量を制御する転写因子の発現異常が報告されている<sup>7, 8, 23)</sup>。最近、DNAの塩基配列に依存しないエピジェネティックな遺伝子発現調節機構と気分障害との関連が注目されている。エピ

Epigenetic mechanisms of stress resilience and susceptibility

\*京都大学大学院医学研究科 メディカルイノベーションセンター・SKプロジェクト (〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原 町 53) Shusaku Uchida : SK project, Medical Innovation Center, Kyoto University Graduate School of Medicine, 53 Shogoin-Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

【内田 周作 E-mail : uchida.shusaku.3n@kyoto-u.ac.jp】

ジェネティクスとは、DNA を構成する塩基配列上の single nucleotide polymorphism (SNP) などの違いによる遺伝子発現の変化ではなく、DNA メチル化やヒストン修飾（アセチル化、メチル化、リン酸化など）のような DNA 塩基配列の変化とは無関係な後成的な化学修飾によるクロマチン構造の変化を介した遺伝子の転写調節機構と理解されている。

本稿では、うつ病患者やうつ病モデル動物において発現・機能異常が認められるエピジェネティクス制御分子のヒストン脱アセチル化酵素に焦点をあて、神経可塑性やうつ病態、ストレスレジリエンスとの関連、さらにうつ病の新たな治療法の可能性について概説したい。

## 1. ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC)

DNA はヒストンに巻き付いてヌクレオソームとよばれるユニットにまとめられ、さらにこのユニットを高度に折り畳むことでクロマチンを形成して細胞核に DNA を収納している。ヒストンには、アミノ末端側の「テールドメイン」という DNA が巻き付いた状態でもヌクレオソーム構造から外に突出するようなドメインをもち、アセチル化、メチル化、リン酸化、ユビキチン化などさまざまな翻訳後修飾を受けることが知られている。コアヒストンのテールドメインは、正電荷をもつアミノ酸残基に富んでおり、その中の特定の側鎖がアセチル化されると、電荷が変化することで DNA との相互作用が弱まり、ヌクレオソームの構造変化を伴って転写因子などの DNA 結合タンパク質が接近しやすくなる。逆に、ヒストン脱アセチル化酵素 (histone deacetylase : HDAC) の作用によってヒストンが脱アセチル化されると、DNA と強く結合することでクロマチン構造がコンパクトになって標的遺伝子の発現が抑制される。

## 2. HDAC と神経可塑性

HDAC の神経可塑性に対する重要性は記憶研究から明らかとなった。学習後の海馬 CA1 領域でヒストン H3 のアセチル化が亢進すること、HDAC 阻害薬投与によって神経細胞樹状突起スパイン密度の増加と長期記憶形成の増強を認めた<sup>9, 17, 31)</sup>。文脈学習課題は *Bdnf* 遺伝子プロモーター領域のヒストンアセチル化レベルを増加させて転写活性を増大させる<sup>3)</sup>。この *Bdnf* 遺伝子上のヒストン脱アセチル化を担う分子として HDAC2 が見いだされている<sup>9)</sup>。

HDAC2 過剰発現マウスは、*Bdnf* 遺伝子上のヒストンアセチル化レベルの低下、海馬神経細胞樹状突起スパイン密度の低下、記憶能力の低下といった表現型を示し、逆に HDAC2 遺伝子欠損マウスはスパイン密度の増加・記憶能力の亢進を示した。また、核内ヒストンタンパクの脱アセチル化酵素として働く HDAC4 は脳内に広く分布しており、神経活動に伴いリン酸化されることで核から細胞質に移行し、シナプス産生に参与する遺伝子群が活性化され、結果的に記憶学習能力が高まる<sup>26)</sup>。逆に、脳内 HDAC4 の活性化はシナプス可塑性を低下させ、記憶・学習能力の低下を引き起こす<sup>26)</sup>。

このように、脳内 HDAC は遺伝子発現を介した神経可塑性と行動制御に深くかかわっていることが明らかとされている。興味深いことに、HDAC2 と HDAC4 はストレス適応機構ならびにうつ病の病態に対しても重要な分子であることが報告されている。すなわち、HDAC によるエピジェネティクス修飾がクロマチンの構造をダイナミックに変化させることで神経可塑性に影響を与え、情動・気分を制御する可能性が指摘されている。以下、これら HDAC のうつ病・ストレスレジリエンスへの関与を示唆する知見について紹介したい。

## 3. HDAC とストレスレジリエンス

### a. HDAC2

筆者らは、うつ病の発症機序としてストレス脆弱性に着目し、遺伝的背景の異なる 2 系統のマウスに軽度な慢性ストレスを負荷した。その結果、BALB/c (BALB) マウスはうつ様行動 (アンヘドニア、興味の低下、不安) を示し、一方 C57BL/6J マウス (B6 マウス) の行動は正常であった。したがって、BALB・B6 マウスは遺伝・環境相互作用に起因するうつモデル・レジリエンスモデルとしての有用性が示唆された<sup>1, 11, 30)</sup>。そこで、これらストレス感受性マウスとレジリエンスマウスの脳内 HDAC 発現を検討した。その結果、うつ状態のマウス側坐核において HDAC2 の有意な発現増加を認めた<sup>30)</sup>。これはうつ病患者末梢白血球における遺伝子発現変化と同様であった<sup>12)</sup>。そこで、側坐核における HDAC2 とうつ症状との因果関係を検討するため、BALB マウス側坐核特異的に HDAC2 の機能を抑制したマウスを作製して慢性ストレス負荷後の行動を評価した。その結果、ストレス曝露によるうつ様行動は消失しており、レジリエンスを獲得していた。さらに、HDAC 阻害薬のスペロイルアニリドヒドロ

キサム酸 (subero ylanilde hydroxamic acid : SAHA) を投与した BALB マウスにおいてもストレスレジリエンスを認めた。興味深いことに、既存の抗うつ薬投与では抗うつ様行動を示さない薬物治療抵抗性ともいえるモデルマウスにおいて、SAHA は短期間で抗うつ作用を発揮することが示されている<sup>22)</sup>。これらの結果は、ストレス負荷による HDAC2 の過活動が遺伝子発現を抑制することでうつ様行動を誘発すること、そして HDAC 阻害薬は既存の抗うつ薬より即効性があり強い効果が期待できることを示唆している。

#### b. HDAC4/5

ストレス感受性マウスの内側前頭前野領域において HDAC4 遺伝子の発現増加が認められること<sup>25)</sup>、また、HDAC4 の機能亢進マウスにおける抑うつ行動の増加が報告されている<sup>27)</sup>。一方、HDAC4 の機能を弱めたマウスは、スパイン密度増加とストレスレジリエンスが形成された<sup>11)</sup>。さらに、HDAC5 過剰発現マウスは抗うつ薬による抗うつ様行動が消失したことが報告されている<sup>29)</sup>。さらに筆者らが確立した遺伝・環境相互作用に起因するうつ病モデルマウスにおいて、抗うつ薬の慢性投与によって HDAC4 と HDAC5 発現が低下すること、HDAC4/5 阻害薬投与はスパイン密度増加と抗うつ作用を発揮することを見いだしている<sup>11)</sup>。これらの知見は、HDAC4/5 がうつ病の分子機序のみならず抗うつ薬反応性に関与している可能性を示唆している。さらに、気分障害患者 (うつ病相) 末梢白血球において、HDAC4/5 の発現亢進が観察されている<sup>12, 13)</sup>。今後、HDAC4/5 の標的遺伝子群を検討することで、うつ病の分子病態にかかわる HDAC4/5 のハブ因子としての役割が明らかになるかもしれない。

#### c. SIRT1

sirtuin (SIRT1) はニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (nicotinamide adenine dinucleotide : NAD)<sup>+</sup> 依存性のタンパク質脱アセチル化酵素としての機能を持ち、ヒストンタンパク以外にも生体内のさまざまなタンパク質と相互作用することによって、広範な生理機能を制御していると考えられている<sup>10)</sup>。SIRT1 は脳においても発現しており、神経可塑性、摂食・睡眠・記憶形成など、多様な高次脳機能制御に対して重要な役割を担っている。

気分障害と SIRT1 遺伝子との関連は多数報告されている。2010 年、岸ら<sup>15)</sup> は SIRT1 遺伝子 rs10997875 が大うつ病性障害と有意な関連性のあることを報告

した<sup>15)</sup>。また、2011 年には Libert ら<sup>18)</sup> が SIRT1 遺伝子 rs12413112 と大うつ病性障害との間に有意な関連があることを報告した<sup>18)</sup>。さらに、2015 年の Nature 誌に、4,509 人の大うつ病性障害患者の全ゲノムシークエンシング解析の結果、うつ病関連遺伝子として SIRT1 遺伝子が同定された<sup>5)</sup>。この論文の特筆すべき点は、当時、大うつ病性障害を対象とした大規模な全ゲノムシークエンシング解析においては、疾患感受性遺伝子の同定には至らなかったにもかかわらず、「女性」「メランコリー型」の大うつ病性障害患者に限定したところ、有意な関連性を示す遺伝子の同定に成功した点である。この事実は、うつ病のような異種性の高い疾患においては解析サンプルの対象をより限定する必要性があることを示唆している。

遺伝子発現解析においても気分障害と SIRT1 との関連を示す報告がある。大うつ病性障害患者末梢白血球における SIRT1 mRNA の発現はうつ病相で有意に減少していた<sup>2)</sup>。さらに、海外のグループからも大うつ病性障害患者末梢血における SIRT1 遺伝子発現量の低下が報告されており<sup>19, 20)</sup>、うつ病バイオマーカーとしての有用性が期待されている。

上述のように、うつ病と SIRT1 遺伝子には強い関連があることが示唆されている。しかし、脳における SIRT1 の発現・機能異常とうつ病との因果関係は不明であった。筆者らは遺伝・環境相互作用に起因するうつ病モデルマウスを用いて脳内 SIRT1 とうつ様行動との関連を詳細に検討した<sup>1)</sup>。ストレス感受性マウスの海馬における SIRT1 発現量と活性レベルを検討したところ、ともに有意な低下を認めた。そこで、海馬 SIRT1 のストレス対処行動に対する役割を薬理学的手法により検討したところ、ストレス脆弱性マウス海馬への SIRT1 活性化薬投与はスパイン産生とストレスレジリエンスを獲得すること、逆にストレスレジリエンスマウスへの SIRT1 阻害薬投与はスパイン密度低下とうつ様行動を増大させることを確認した。さらに、海馬特異的に SIRT1 を過剰発現させたマウスはストレスレジリエンスを獲得すること、逆に SIRT1 の機能を阻害するドミナントネガティブ型 SIRT1 を過剰発現させたマウスはうつ様行動が亢進していた。これらの結果は、海馬における SIRT1 の機能がストレス適応機構の構成要素として働いており、海馬 SIRT1 の機能低下はうつ様行動を誘発すること、逆に SIRT1 の機能亢進はストレスレジリエンスを高める可能性を示唆している。

## まとめ

臨床試料と遺伝・環境相互作用レジリエンス・感受性モデルマウスを用いた解析から、うつ病の発症・病態に対する HDAC の関与が示唆されている。今後はこれらの知見を応用研究に発展させることが重要である。最近、うつ病の病態仮説として神経炎症が注目されている。HDAC 阻害薬の中には、神経保護作用のみならず抗炎症作用を有する薬剤もある<sup>4)</sup>。したがって、神経炎症・神経可塑性異常・遺伝子発現調節異常を正常化する新たな抗うつ化合物としての有用性が期待できる。また、治療薬創出の試みだけでなく、患者白血球におけるエピジェネティック因子の発現量解析やメチル化解析、神経心理・脳画像等を組み合わせることで気分障害の補助診断法・治療効果予測・患者層別化技術開発につながる可能性も期待できる。

うつ病の病態は単一の遺伝子のみで説明できるものではなく、遺伝的要因ならびに環境要因との相互作用によって複数の遺伝子の発現が微妙に変動し、これが長期間持続することで神経可塑性異常を引き起こしてうつ病に陥る可能性が指摘されている。このことから、うつ病の発症や病態におけるエピジェネティクスを介した転写制御の重要性が伺える。うつ病脳における遺伝子発現制御異常の原因となるマスター因子（ハブ遺伝子）を同定できれば、異常な遺伝子発現を正常化させるといったうつ病の根本治療の可能性が期待できることから、エピジェネティクス制御化合物による創薬研究のより一層の進展が望まれる。

本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。また、開示すべき利益相反は存在しない。

## 文 献

- 1) Abe-Higuchi N, Uchida S, Yamagata H, et al (2016) Hippocampal sirtuin 1 signaling mediates depression-like behavior. *Biol Psychiatry*, 80 : 815-826.
- 2) Abe N, Uchida S, Otsuki K, et al (2011) Altered sirtuin deacetylase gene expression in patients with a mood disorder. *J Psychiatr Res*, 45 : 1106-1112.
- 3) Bredy TW and Barad M (2008) The histone deacetylase inhibitor valproic acid enhances acquisition, extinction, and reconsolidation of conditioned fear. *Learn Mem*, 15 : 39-45.
- 4) Chuang DM, Leng Y, Marinova Z, et al (2009) Multiple roles of HDAC inhibition in neurodegenerative conditions. *Trends Neurosci*, 32 : 591-601.
- 5) CONVERGE consortium (2015) Sparse whole-genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder. *Nature*, 523 : 588-591.
- 6) Duman RS and Aghajanian GK (2012) Synaptic dysfunction in depression : potential therapeutic targets. *Science*, 338 : 68-72.
- 7) Fuchsova B, Alvarez Julia A, Rizavi HS, et al (2015) Altered expression of neuroplasticity-related genes in the brain of depressed suicides. *Neuroscience*, 299 : 1-17.
- 8) Gray AL, Hyde TM, Deep-Soboslay A, et al (2015) Sex differences in glutamate receptor gene expression in major depression and suicide. *Mol Psychiatry*, 20 : 1057-1068.
- 9) Guan JS, Haggarty SJ, Giacometti E, et al (2009) HDAC2 negatively regulates memory formation and synaptic plasticity. *Nature*, 459 : 55-60.
- 10) Herskovits AZ and Guarente L (2014) SIRT1 in neurodevelopment and brain senescence. *Neuron*, 81 : 471-483.
- 11) Higuchi F, Uchida S, Yamagata H, et al (2016) Hippocampal microRNA-124 enhances chronic stress resilience in mice. *J Neurosci*, 36 : 7253-7267.
- 12) Hobara T, Uchida S, Otsuki K, et al (2010) Altered gene expression of histone deacetylases in mood disorder patients. *J Psychiatr Res*, 44 : 263-270.
- 13) Iga J, Ueno S, Yamauchi K, et al (2007) Altered HDAC5 and CREB mRNA expressions in the peripheral leukocytes of major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31 : 628-632.
- 14) Kang HJ, Adams DH, Simen A, et al (2007) Gene expression profiling in postmortem prefrontal cortex of major depressive disorder. *J Neurosci*, 27 : 13329-13340.
- 15) Kishi T, Yoshimura R, Kitajima T, et al (2010) SIRT1 gene is associated with major depressive disorder in the Japanese population. *J Affect Disord*, 126 : 167-173.
- 16) Krishnan V and Nestler EJ (2008) The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 455 : 894-902.
- 17) Levenson JM, O'Riordan KJ, Brown KD, et al (2004) Regulation of histone acetylation during memory formation in the hippocampus. *J Biol Chem*, 279 : 40545-40559.
- 18) Libert S, Pointer K, Bell EL, et al (2011) SIRT1 activates MAO-A in the brain to mediate anxiety and ex-

- ploratory drive. *Cell*, 147 : 1459–1472.
- 19) Lo Iacono L, Visco-Comandini F, Valzania A, et al (2015) Adversity in childhood and depression : linked through SIRT1. *Transl Psychiatry*, 5 : e629.
  - 20) Luo XJ and Zhang C (2016) Down-regulation of SIRT1 gene expression in major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 173 : 1046.
  - 21) MacQueen G and Frodl T (2011) The hippocampus in major depression : evidence for the convergence of the bench and bedside in psychiatric research? *Mol Psychiatry*, 16 : 252–264.
  - 22) Meylan EM, Halfon O, Magistretti PJ, et al (2016) The HDAC inhibitor SAHA improves depressive-like behavior of CRTRC1-deficient mice : Possible relevance for treatment-resistant depression. *Neuropharmacology*, 107 : 111–121.
  - 23) Ota KT, Liu RJ, Voleti B, et al (2014) REDD1 is essential for stress-induced synaptic loss and depressive behavior. *Nat Med*, 20 : 531–535.
  - 24) Price JL and Drevets WC (2010) Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 35 : 192–216.
  - 25) Sailaja BS, Cohen-Carmon D, Zimmerman G, et al (2012) Stress-induced epigenetic transcriptional memory of acetylcholinesterase by HDAC4. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109 : E3687–3695.
  - 26) Sando R 3rd, Goukko N, Pieraut S, et al (2012) HDAC4 governs a transcriptional program essential for synaptic plasticity and memory. *Cell*, 151 : 821–834.
  - 27) Sarkar A, Chachra P, Kennedy P, et al (2014) Hippocampal HDAC4 contributes to postnatal fluoxetine-evoked depression-like behavior. *Neuropsychopharmacology*, 39 : 2221–2232.
  - 28) Sullivan PF, Neale MC and Kendler KS (2000) Genetic epidemiology of major depression : review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 157 : 1552–1562.
  - 29) Tsankova NM, Berton O, Renthal W, et al (2006) Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci*, 9 : 519–525.
  - 30) Uchida S, Hara K, Kobayashi A, et al (2011) Epigenetic status of Gdnf in the ventral striatum determines susceptibility and adaptation to daily stressful events. *Neuron*, 69 : 359–372.
  - 31) Wood MA, Hawk JD and Abel T (2006) Combinatorial chromatin modifications and memory storage : a code for memory? *Learn Mem*, 13 : 241–244.

---

## ■ ABSTRACT

### Epigenetic mechanisms of stress resilience and susceptibility

Shusaku Uchida

*SK Project, Medical Innovation Center, Kyoto University Graduate School of Medicine*

Exposure to chronic stress can be differently perceived by individuals and can have persistent sequelae depending on the level of stress, resilience, or vulnerability of the individual. While stress vulnerability may influence depression, the molecular and neural mechanisms underlying the susceptibility and resilience to chronic stress within the brain are poorly understood. Recent studies including our works suggest that stress-induced changes in epigenetic mechanisms and subsequent synaptic and structural plasticity may be key underlying mechanisms of stress resilience and susceptibility. Indeed, disruptions in transcription occur in various brain areas in preclinical models of depression and in patients with depression. Recent studies have suggested that histone deacetylases (HDACs)-mediated gene transcription has important roles in the pathophysiology and the treatment of depression. Here, we review information regarding current understanding of HDACs-mediated pathways that may impact depression susceptibility and resilience. These novel mechanisms of action may lead to new therapeutic strategies for treating major depression.