



TOHOKU MEDICAL AND PHARMACEUTICAL UNIVERSITY
4-4-1, Komatsushima, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 981-8558, Japan
Tel: +81-22-234-4181; Fax: +81-22-275-2013
<https://www.tohoku-mpu.ac.jp/>

令和7年1月31日

報道関係者各位

学校法人東北医科薬科大学

うつ病の発症リスクを低下させる糖の一種が明らかに

— 新たな抗うつ薬開発につながる可能性を提示 —

【発表のポイント】

- うつ病の動物モデルである慢性予測不可能なストレス(CUS)モデルを用い、コアフコシル化糖鎖が減少したマウスでは、ストレス負荷により神経炎症とうつ様行動が早期に誘導されることを発見した。
- L-フコースの投与により、CUS 誘発性うつ病様行動と炎症性サイトカインの発現が大幅に減少した。
- 本研究成果は、L-フコース投与によるコアフコシル化糖鎖の増加が CUS 誘発性うつ病における抗神経炎症活性と抗うつ効果を持つことを示しており、糖鎖を標的とした新たな抗うつ薬の開発につながる可能性を提示している。

【概要】

東北医科薬科大学 分子生体膜研究所 薬学部 福田友彦准教授と顧建国教授らの研究グループは、糖転移酵素の一つである α 1,6-フコシルトランスフェラーゼ(Fut8)^{*1}が、うつ病の発症と深く関わっていることと、その仕組みを明らかにしました。

うつ病と炎症との関連が示唆されていますが、因果関係については未解明の部分が多く残されています。研究グループは、Fut8 の産物であるコアフコシル化糖鎖の減少がミクログリア^{*2}の過剰な活性化を引き起こすことを既に明らかにしています。そこで、比較的軽いストレスをランダムに長期的に負荷する慢性予測不可能なストレス

(CUS)^{*3} モデルを使用し、人間のうつ病を再現するマウスモデルを作成しました。コアフコシル化糖鎖を減少させたマウスは、野生型マウスよりも短時間でうつ病様行動を示し、神経炎症反応を増加させました。糖の一種である L-フコース^{*4} の経口投与により、コアフコシル化糖鎖を増加させると、うつ病様行動と炎症性サイトカインの発現が大幅に減少しました。さらに、CUS 負荷で減少していた樹状突起のスパイン密度^{*5} とシナプス形成やシナプス伝達を制御するタンパク質(PSD-95)^{*6} の発現が増加しました。また、L-フコース投与の効果は野生型マウスでも観察されました。

これらの発見は、炎症性サイトカイン受容体の複合体形成(例えば、IL-6 受容体-gp130 複合体)がコアフコシル化糖鎖によって負に制御されていて、そのバランスが崩れると神経炎症が生じ易くなるが、L-フコースの経口投与は生体に負荷をかけずに、神経炎症とシナプス障害を改善することを示唆しています(図1)。この成果は、糖鎖による抗炎症作用を基盤とする新しい予防・治療法が、うつ病に対して有望であることを示しています。なお、この研究成果は米国の科学雑誌 *The Journal of Biological Chemistry (JBC)* に 2025 年 1 月 27 日付で公開されました。本研究は JSPS 科研費 (22K19443, 23K27133 と 24K09817) および J-GlycoNet の助成を受けて行われました。

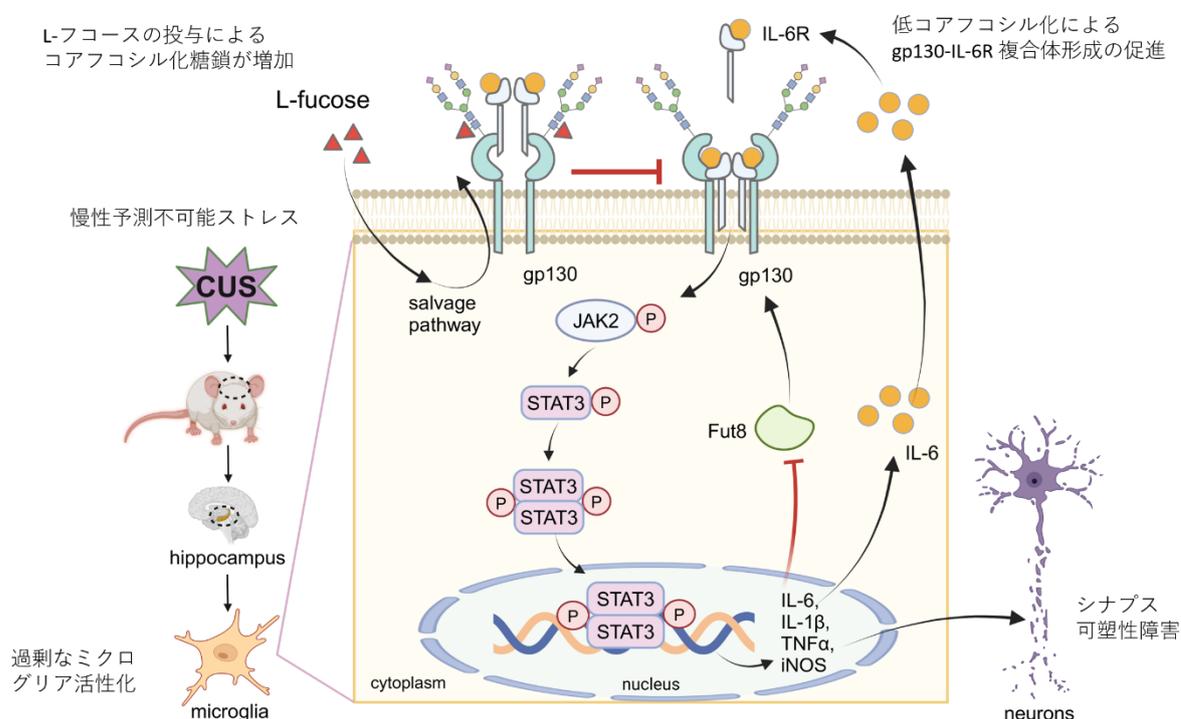


図1 L-フコースの投与でCUS負荷により誘導した神経炎症やうつ様変化の抑制効果とその機序

L-フコースの投与によるコアフコシル化糖鎖の増加は、炎症性サイトカイン複合体の受容体形成を阻害し、さらに炎症性サイトカインの発現を抑制することによって、神経細胞可塑性を保護する。逆に、長期炎症はFut8の発現を抑制する。

【研究背景と内容】

神経炎症は、精神疾患に共通して見られる病態基盤と考えられており、神経炎症仮説が提唱されています。我々は Fut8 欠損マウスの解析を通じて、コアフコシル化糖鎖が減少すると脳の免疫系を担うミクログリアの過剰な活性化が引き起こされることを発見しました(Lu, et al., BBA GEN SUB. 2019)。さらに、Fut8 ヘテロ欠損マウス^{*7}は野生型マウスとホモ欠損マウスの中間の表現型を示すことから、コアフコース糖鎖の減少が炎症反応に対する脆弱性をもたらすことを見いだしました。さらに、コアフコース糖鎖を増加させることにより脳内の神経炎症を抑制できることや、その分子機序(Xu, et al., JBC. 2023)について報告しています。

最近ストレスによるうつ症状の誘導には脳内炎症が重要であることがわかってきていますので、コアフコシル化糖鎖が減少した Fut8 ヘテロ欠損マウスに比較的軽微なストレスをランダムに長期的に負荷(CUS)し、人間のうつ病をよく再現するモデルマウスを作成したところ、うつ様行動が誘導されるまでの期間が野生型マウスと比較して有意に短縮されました。L-フコースの経口投与により、Fut8 の糖供与体である GDP-フコースの生合成経路を活性化させると、うつ様行動が誘導されるまでの期間が改善(延長)しました。さらに、ミクログリアの活性化を指標にしても同様の結果が得られました。L-フコースは陽性対照の抗うつ薬フルオキセチン(FLX)と同様に JAK2/STAT3 経路を阻害することで抗炎症効果を示していることも明らかにしました(図2)。

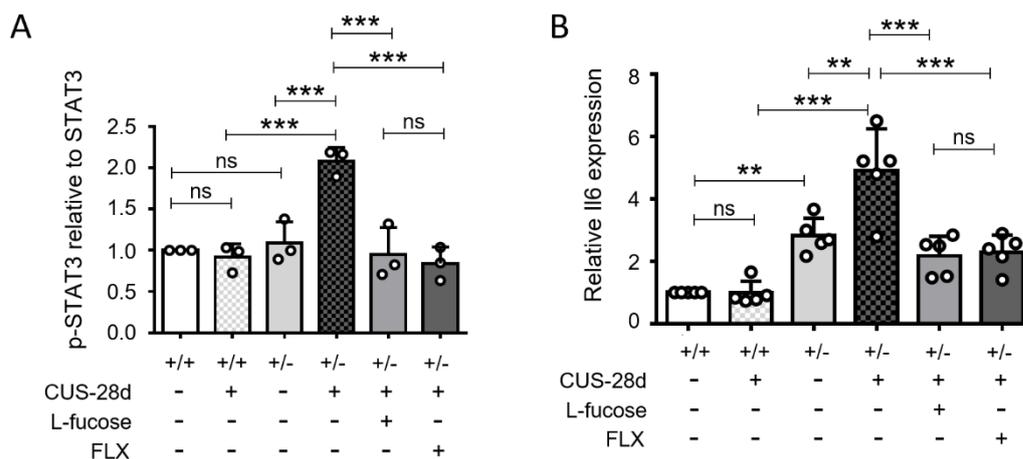


図2 L-フコースは JAK/STAT3 シグナル伝達経路を弱め、サイトカインの発現を抑制する

野生型 (+/+) に比べ Fut8 ヘテロ (+/-) マウスでは、CUS 負荷により神経炎症とうつ様行動が早期に誘導された。CUS を負荷したマウスの脳(海馬)では JAK/STAT3 シグナル伝達経路の活性化(A)や IL-6 の発現亢進(B)が L-フコースを投与することで阻害された。陽性対照の抗うつ薬フルオキセチン (FLX・右端) と同様の効果を示した。ns, 統計上有意差がない; *, **, *** と **** は、有意差があることを示す。

正常な高次脳機能にとって、樹状突起スパインが一定の密度で維持されることが重要であることが知られています。コアフコシル化糖鎖の減少が引き起こすミクログリアの活性化が、スパイン形成にどのような影響を及ぼすかを検討したところ、ヘテロ欠損マウスは野生型と比較してスパインの数が減少していました。さらに、ストレス負荷でスパインの数が減少しましたが、L-フコースを投与すると改善しました。また、シナプス形成やシナプス伝達を制御しているタンパク質 (PSD-95) の発現を増加させました。これらの結果は、L-フコースがシナプス可塑性を回復させることで、抗うつ効果を発揮することを示唆しています。

興味深いことに、人為的に Fut8 の発現を抑制した Fut8 ヘテロ欠損マウスだけでなく、CUS に曝露された野生型マウスでも Fut8 の発現が抑制され、この抑制も L-フコース投与によって部分的に回復することができました。これらの結果は、コアフコシル化が脳の機能維持に非常に重要であり、L-フコース投与がうつ病(様行動)の緩和に有効であることを示唆しています。

【成果の意義】

本研究成果は、うつ病の病態にコアフコシル化糖鎖の減少によるミクログリアの活性化が重要な役割を果たしていることを示しています。また、L-フコース投与がうつ病(様行動)の緩和に寄与するだけでなく、脳内炎症仮説に基づく特定の疾病にターゲットを限定しない、疾病横断的な中枢神経系疾患の予防・治療薬としての可能性を示唆しています。フコースは私たちの身近な食品に多く含まれ、硫酸化されたフコースは海藻のねばねば成分として知られるフコイダンの主な構成糖です。今後、これら食品の機能にも注目したいと考えています。

【用語および図の説明】

*1. 糖転移酵素 α 1,6-フコシルトランスフェラーゼ(Fut8) : ヒトで約 180 種類存在することが知られている糖鎖合成に関与する酵素の一つ。糖供与体である糖ヌクレオチド GDP-フコースからフコースを N 型糖鎖の根元に α 1,6 結合で付加する反応を触媒する。できた糖鎖構造はコアフコースと呼ばれ、コアフコース修飾された糖鎖をコアフコシル化糖鎖と呼ばれる。

*2. ミクログリア : グリア細胞の一つで、免疫を担当する細胞。正常状態では点在しているが、炎症が生じると、細胞体の肥大化や細胞増殖を伴い活性化状態となり、炎症性サイトカインの産生・放出を引き起こす。

*3. 慢性予測不可能なストレス(CUS) : 給水制限(12 時間)・ケージの振盪・傾斜・床敷

の水浸・拘束・明暗条件の昼夜逆転など、強度が比較的低いと考えられるストレスに長期間曝露させるストレス負荷の方法。慢性予測不能なストレス負荷は動物の適応反応を回避し、社会における様々な軽度ストレス要因に長期間さらされることで生じる人の反応(長期的に有効なうつ病様行動)をよりよく再現出来る。

*4. L-フコース：天然に存在する六炭糖の一つで、6-デオキシ-ガラクトースとも呼ばれる。マウスにL-フコースを経口投与して、Fut8の糖供与体であるGDP-フコースの合成経路のうち、サルベージ経路(糖ヌクレオチドの分解経路から再び糖ヌクレオチドを合成する経路)を活性化するとコアフコース糖鎖が増加する。

*5. 樹状突起スパイン：神経細胞の樹状突起にある棘状の構造。シナプス後電位を発生させることにより神経細胞の活動電位の発生に寄与する。スパインの数や形状的な変化が神経可塑性(神経回路形成)のメカニズムの一つであり、脳機能に重要な役割を担う。

*6. PSD-95 (postsynaptic density protein 95)：シナプス後部の主要な足場タンパク質で、シナプス後肥厚部(postsynaptic density; PSD)において最も豊富に存在しているタンパク質の一つである。シナプス機能の維持や可塑性などに寄与する。

*7. Fut8 ヘテロ欠損マウス：ヒトやマウスは各遺伝子を2つ持つが、ある遺伝子の片方を欠いた状態のものをヘテロ欠損マウスと呼ぶ。Fut8 ヘテロ欠損マウスはFut8遺伝子が片方だけのマウスで、体内でコアフコース糖鎖をつくる能力が減少している。

【論文情報】

タイトル：Exogenous L-fucose attenuates depression induced by chronic unpredictable stress: implicating core fucosylation has an antidepressant potential

掲載雑誌：The Journal of Biological Chemistry

D O I：10.1016/j.jbc.2025.108230

U R L：<https://doi.org/10.1016/j.jbc.2025.108230>

著者：Dan Wang¹, ⁰Tomohiko Fukuda^{1,2}, Tianguai Wu¹, Xing Xu¹, Tomoya Isaji^{1,2} and ⁰Jianguo Gu^{1,2} (⁰責任著者)

著者所属：¹東北医科薬科大・薬学研究科; ²東北医薬大・分生研

<p>【本件に関するお問い合わせ先】</p> <p>東北医科薬科大学 薬学研究科 細胞制御学教室 教授 顧 建国(グ チェゴ) TEL : 022-727-0216 (直通) E-mail : jgu@tohoku-mpu.ac.jp</p>	<p>【取材に関するお問い合わせ先】</p> <p>東北医科薬科大学 入試・広報課 担当 : 片岡(かたおか) TEL : 022-727-0363(直通) E-mail : koho@tohoku-mpu.ac.jp 大学 HP : https://www.tohoku-mpu.ac.jp/</p>
--	--