

令和8年8月20日

報道関係者各位

学校法人東北医科薬科大学
焼津水産化学工業株式会社

慢性的なストレスを緩和できるL-フコース

— 脳の糖鎖発現が低下すると、うつ病の危険にさらされる —

【発表のポイント】

- ・慢性社会的敗北ストレス（CSDS）うつ病モデルにおいて、L-フコースの補給により予防および治療効果が認められた。
- ・L-フコース投与は、ストレスによって低下した糖ヌクレオチドである GDP-フコースの生合成を促進し、脳神経炎症を抑制した。
- ・CSDS によって誘導された結腸の炎症も L-フコースの投与により改善したことから、L-フコースの代謝が脳腸軸を介してストレス応答に関与する可能性が示された。

【概要】

東北医科薬科大学 薬学研究科の ZHENG Meng 大学院生、福田 友彦 准教授と顧 建国 教授らの研究グループは、焼津水産化学工業株式会社 機能性素材開発部の望月一輝 グループ長と相澤光輝 部長との共同研究により、炎症反応発現調節に係る L-フコースの機能開発を進めています。本研究では、人間社会で一般的に経験される社会的逆境をより忠実に反映する慢性社会的敗北ストレス（CSDS）モデル²を用い、L-フコースの経口投与がうつ様行動を軽減し、海馬における神経炎症を抑制することを示しました。さらに、興奮性シナプスの形成やシナプス可塑性など、うつ病の脳内メカニズムにおいて重要とされる AMPA 受容体サブユニット³や PSD95³などのシナプスタンパク質の減少を回復させました。興味深いことに、CSDS は海馬の GDP-フコース¹量を低下させ、フコシル化を阻害することが明らかとなりました。これは GDP-フコースの生合成経路の FUK⁴や FPGT⁴といった酵素の発現低下と関連していました。これらのフコース代謝異常は L-フコース投与により改善されましたが、逆に、フコシル化阻害剤 2FF は GDP-フコース量や関連酵素の発現を抑制し、うつ様行動と神経炎症を悪化させました。また、L-フコースは腸の炎症も軽減し、脳と腸の相関への関与が

示唆されました。以上より、GDP-フコース代謝の異常がストレスによる病態形成に重要であり(図1)、L-フコース投与による代謝異常の回復が新たなうつ病の治療戦略となる可能性を示しています。

なお、この研究成果は米国の科学雑誌 *Frontiers in Immunology* に2026年7月30日付で公開されました。本研究はJSPS 科研費(23K27133、24K09817と25K09941)の助成を受けて行われました。

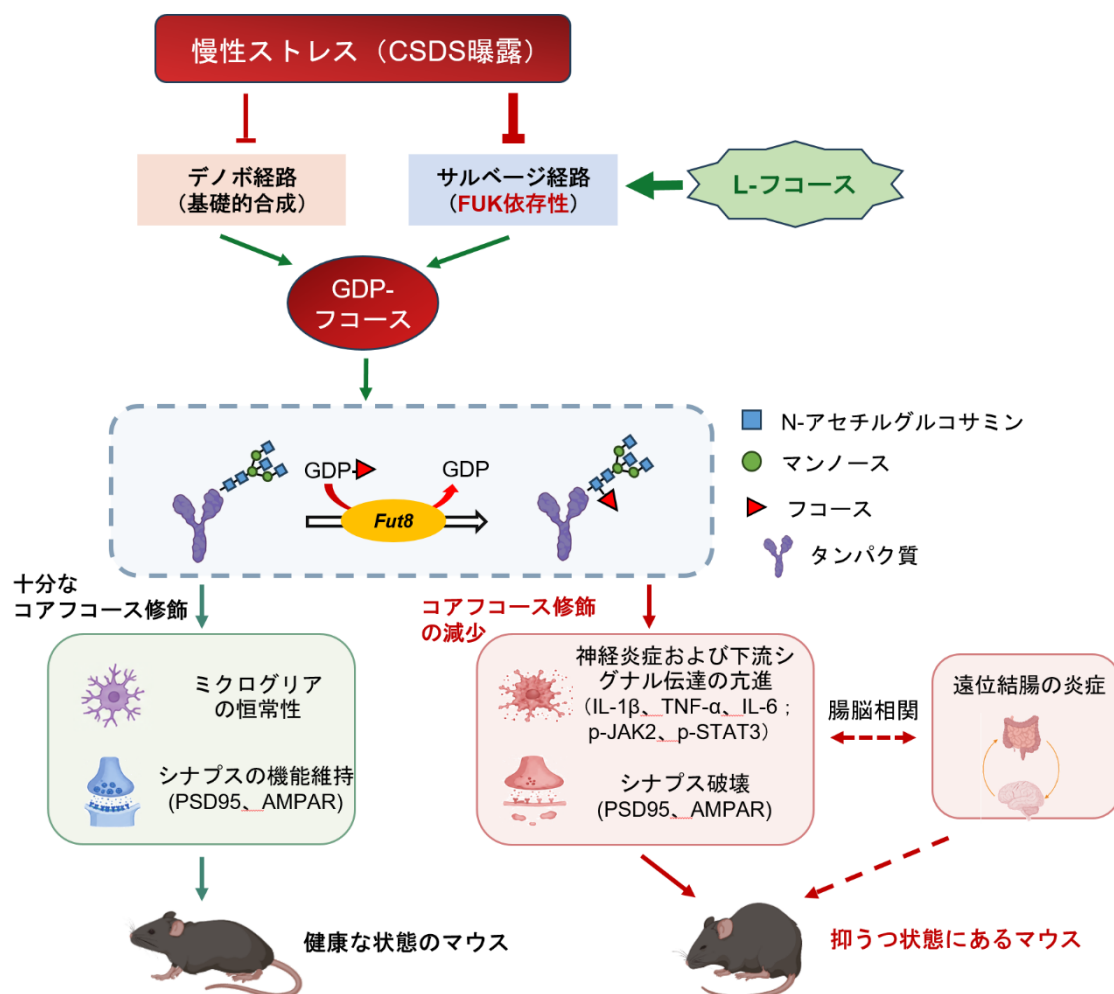


図1 慢性ストレス誘発性のうつ様行動を示すモデルの概要図

生理的条件下では、デノボ経路とサルベージ経路の双方が細胞内のGDP-フコースレベルの維持に寄与し、Fut8を介したコアフコシル化や正常な神経免疫およびシナプスの恒常性を支えている。CSDS(慢性社会的敗北ストレス)負荷後には、サルベージ経路に関連する生合成が障害され、その結果、海馬におけるGDP-フコースの枯渇とコアフコシル化の低下が生じる。コアフコシル化の障害は、神経炎症反応の増強、JAK2/STAT3シグナル伝達の亢進、ミクログリアの活性化、シナプス機能障害、およびうつ様行動と関連している。L-フコースの投与は、GDP-フコースレベルとコアフコシル化を有意に回復させ、ストレスに伴う神経炎症や行動異常を軽減する。さらに、CSDS

は遠位結腸組織における炎症反応を誘発するが、この炎症も L-フコースまたはマリنفコース®³⁰ (MF30) のような L-フコース含有食品素材によって抑制した。これは「脳腸相関」の重要性を反映している可能性がある。

【研究背景と内容】

心の問題と思われがちで、情動や認知機能の障害、再発しやすさを特徴とするうつ病は、その発症に慢性的なストレスが深く関与しています。その慢性ストレスが“脳の炎症”を引き起こしていることが、近年の研究で明らかになってきています。私たちは、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 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⁵ の過剰な活性化など炎症反応に対する脆弱性をもたらすこと(Lu, et al., BBA Gen Sub. 2019)、L-フコースを投与して、コアフコース糖鎖を増加させると脳内の神経炎症を抑制できる(Xu, et al., JBC. 2023)ことを見出しました。これらを基に、人が日常的に感じる慢性的な疲労やストレス状態を模倣するのに優れているとされる比較的軽微なストレスをランダムに長期的に負荷(CUS)して、コアフコシル化とうつの関係を検討しました。その結果、コアフコシル化糖鎖が減少したマウスは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るが、L-フコースを投与すると改善する(Wang, et al., JBC. 2025)ことを明らかにしました。しかし、その発症に関わるフコース代謝機構は十分に解明されていませんでした。

本研究では、野生型マウスと Fut8 ヘテロ欠損マウス⁶を用いて、慢性社会的敗北ストレス(CSDS)が脳および末梢組織に与える影響と、それに対する L-フコースの作用を、特にフコシル化代謝と炎症・シナプス機能の観点から検討しました。CSDS モデルは、職場や学校でのいじめ、パワハラ、人間関係のトラブルなどによる「社会的ストレス」に非常に近く、うつ病の核心的な症状である社会性の喪失や強い不安行動をより反映するとされています。

人のうつやうつ状態の背景にある原因は人それぞれ異なりますが、CSDS モデルでも CUS モデルと同様にストレス負荷により、マウスの海馬において炎症性サイトカイン (Il6、Il1 β 、Tnfa など) の発現が増加し、L-フコースの投与はこれらの炎症性メディエーターの上昇を抑制しました。さらに JAK2/STAT3 シグナル経路⁷の活性化を促進し、リン酸化 JAK2 および STAT3 の増加を引き起こしました。同様に、ミクログリアの活性化についても、Iba1 免疫染色および mRNA 解析により、ミクログリアの数および活性化マーカーを増加させました。いずれも、L-フコースの投与により有意に抑制されました。

シグナルの機能に注目するため、シナプス関連タンパク質に注目したところ、AMPA 受容体サブユニット (GluR1、GluR2/3) および PSD95 の発現が CSDS 負荷により低下しました。シナプス関連タンパク質発現低下が示唆するナプス機能低下は L-フコースの投与により、部分的に回復しました。

うつに関わるフコース代謝機構を明らかにするため、Fut8 のドナー基質である GDP-フコースに注目しました。CSDS により海馬の GDP-フコース濃度が低下し、コアフコシル化も減少した。GDP-フコースの濃度低下の理由を検討したところ、GDP-フコースの合成に関わるサルベージ経路 (Fuk、Fpgt)⁴の低下が顕著であり、デ・ノボ経路⁴の変化は限定的でした。L-フコースは GDP-フコース濃度とコアフコシル化を部分的に回復させました。さらに、フコシル化阻害剤 2FF を用いた実験では、CSDS

による GDP-フコース低下とコアフコシル化障害がさらに悪化し、それに伴い炎症反応および行動異常（社会性低下、うつ様行動、ミクログリア増加）が増強されました。これはフコシル化の低下がストレス障害の悪化を引き起こす因果関係を支持する結果に一致しています。

加えて、第2の脳と呼ばれる腸の炎症にも注目しました。CSDS は、多数の免疫細胞（マクロファージ、T 細胞、樹状細胞など）が常在し、過剰な炎症を防ぐための寛容（免疫トレランス）を維持している遠位結腸においても炎症性サイトカインの発現を増加させ、末梢炎症を誘導しました。L-フコースおよび L-フコースを主要構成成分とする海藻由来食品素材 MF30 の経口投与は、海馬および結腸の両方で炎症反応を抑制し、中枢と末梢をつなぐ腸脳軸⁸の調節作用を示しました。

以上より、本研究では、慢性ストレスが海馬における GDP-フコース合成、特にサルベージ経路を障害することが示されました。フコース代謝経路の変化が神経炎症、ミクログリア活性化、シナプス機能の低下、行動異常へと連鎖することを示しています。また、L-フコース投与によりこの代謝異常が回復し、神経炎症の抑制とシナプス機能の多面的な改善、うつ様行動の軽減が見られることから、フコース代謝の破綻がうつ病の新たな分子機構であると考えられます。さらに、ストレス関連病態に対する保護的役割を持つ可能性が考えられる L-フコース投与による回復が治療戦略となり得る可能性を示唆しています(図 2)。

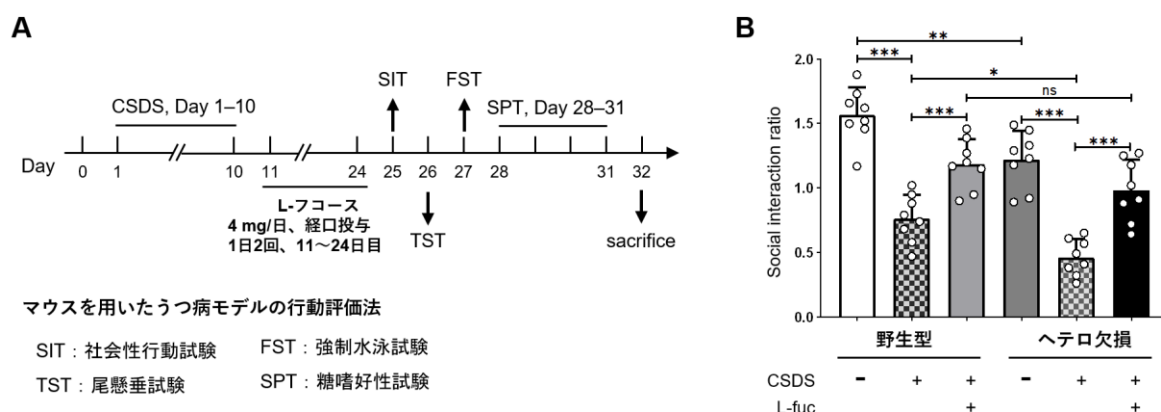


図 2. L-フコースの治療効果

CSDS により誘発されたうつ病モデルの 2 週間後に、L-フコースを投与しても、野生型および Fut8 ヘテロ欠損マウスにおいて、うつ様行動の改善効果が見られた。(A) 実験デザイン。マウスに 10 日間の CSDS を施し（うつ様行動を誘発）、その後に 2 週間にわたり L-フコースを経口投与した。

(B) 社会性行動試験（マウスが他の個体とどれくらい交流できるかを見る試験で、縦軸は CSDS 負荷 + L-フコース投与を 1 とした時間比）。

【成果の意義】

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。本研究の成果は、GDP-フコース生合成の障害が慢性ストレス誘発性のうつ病における主要な分子メカニズムであることを初めて明らかにしました。さらに、身近な糖の補充によるフコース代謝の活性化という安全な方法でフコース代謝を回復させることが、ストレス関連の神経精神疾患に対する治療戦略となり得ることを示唆しています。

【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)・GDP-フコース・L-フコース：Fut8 はヒトで約 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。GDP-フコースはフコースの供与体（ドナー基質）として働く活性化糖ヌクレオチドで、できた糖鎖構造はコアフコースと呼ばれる。L-フコースは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。Fut8 の糖供与体である GDP-フコースの合成経路のうち、サルベージ経路を活性化する。

*2. 慢性社会的敗北ストレス（CSDS）：雄マウスの縄張り本能を利用したうつ病の動物モデル。攻撃的なマウスに弱い侵入マウスを毎日対面させ、侵入者マウスに敗北ストレスを与えるストレス負荷の方法。慢性社会的敗北ストレスは人の対人関係（社会性）の挫折・いじめなどをよく再現しているモデルで、社会的回避行動の増加、快感の消失などの抑うつ様行動をよりよく再現出来る。

*3. AMPA 受容体サブユニットや PSD95 などのシナプスタンパク質：

AMPA 受容体は、神経細胞に存在する代表的な興奮性グルタミン酸受容体で、脳の高次機能に重要な役割を果たしていて、AMPA 受容体の働きや発現量の異常は、うつ病などの精神疾患に関連しているとされている。

AMPA 受容体 GluA1-4 の 4 種類のサブユニットがあり、主要な組み合わせは GluA1/GluA2 や GluA2/GluA3

PSD-95 はシナプス後部の主要な足場タンパク質で、AMPA 受容体の補助サブユニット (TARP) を介して AMPA 受容体をシナプス後肥厚 (PSD) に固定することで、AMPA 受容体のシナプス局在を安定化させる。

*4. FUK・FPGT：FUK と FPGT は、どちらも L-フコースのサルベージ経路に関与する酵素。この経路では、フコースから GDP-L-fucose を合成し、フコシル化に必要な基質を供給する(一度分解された分子や細胞外から取り込んだ分子を、そのまま利用)。一方、デノボ経路は細胞内のグルコース代謝から生じる中間体を出発物質として GDP-L-fucose を合成する経路。

*5. 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。

*6. 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。

*7. JAK2/STAT3 シグナル経路：炎症や免疫反応に重要な役割を果たすシグナル伝達経路で、JAK および STAT はサイトカインシグナル伝達において重要な役割を果たしている。

JAK2/STAT3 シグナル経路の活性化とうつ病の関連が注目されている。

*8. 脳腸軸：

脳と腸は自律神経系やホルモンやサイトカインなどを介して密に関連している。この双方向的関係を介して脳と腸が互いに影響を及ぼし合う仕組み。

【論文名】

タイトル : L-fucose administration ameliorates chronic social defeat stress-induced depressive like behaviors by restoring GDP-fucose biosynthetic activation and core fucosylation

掲載雑誌 : Frontiers in Immunology, DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1909378>

著者 : Meng Zheng¹, Tomohiko Fukuda^{1,2,*}, Siming Zhang¹, Yue Wang¹, Tsukushi Saito¹, Yuhang Zhou¹, Boyu Xia¹, Kazuki Mochizuki³, Teruki Aizawa³, Tomoya Isaji^{1,2} and Jianguo Gu^{1,2,*} (*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;
³ 焼津水産化学工業・開発本部

【本件に関するお問い合わせ先】	【取材に関するお問い合わせ先】
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	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/