

2024年6月21日

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学
国立研究開発法人産業技術総合研究所

オリーブの希少成分「オレアセイン」の抗うつ効果を発見

オリーブに含まれる希少成分「オレアセイン」に、神経炎症モデルマウスのうつ行動を抑制する効果があることを見いだしました。この効果は、脳内における神経栄養因子レベルの上昇および神経炎症の抑制によりもたらされることが示唆されました。

効果が不安定な現行の抗うつ薬を代替するものとして、天然由来化合物の探索が進められています。中でも、神経炎症やうつ病の予防・治療に関与するとされる脳由来神経栄養因子（BDNF）の発現を誘導する受容体 TrkB を活性化する化合物への期待が高まっています。オリーブに含まれる希少成分「オレアセイン（OC）」は、抗炎症作用を有する化合物「オレオカンタール」と類似の構造であることから、炎症から誘導されるうつ病に対して有望だと考えられます。そこで、本研究では、OCが神経炎症およびうつ病に与える影響の解明を目的に、分子生物学的解析に取り組みました。

その結果、ヒト神経細胞モデル SH-SY5Y への OC 処理により、BDNF 遺伝子発現量が上昇しました。その網羅的遺伝子発現解析では細胞周期や神経新生／成熟が活性化し、炎症応答性が低下しました。また、マウスへの OC 経口投与においても脳内 BDNF 発現量が上昇し、OC が TrkB に対し高い結合親和性を有することが明らかになりました。OC を 10 日間毎日経口投与したマウスに、神経炎症性のうつを誘発させるリポ多糖（LPS）を腹腔内投与したところ、OC 投与によるうつ行動抑制が確認されました。OC 投与は、脳海馬において、LPS が誘導した炎症性サイトカイン（TNF α 、IL1 β 、IL6）の遺伝子発現量上昇を抑制し、同時に BDNF 発現量低下も抑制しました。脳海馬の網羅的遺伝子発現解析では、OC 投与は LPS により誘導された神経栄養因子シグナル伝達経路関連遺伝子発現量の低下を抑制することが示唆されました。以上から、神経炎症性のうつに対する OC の抑制作用が明らかになりました。

研究代表者

筑波大学 生命環境系

礒田 博子 教授

産総研・筑波大 食薬資源工学オープンイノベーションラボラトリ

富永 健一 副ラボ長

研究の背景

うつ病は世界中で多くの患者が存在し、現在も増え続けている精神疾患です。重度のうつ病は自殺の主要な原因にもなります。うつ病の対症療法である抗うつ薬の主なものは、脳内における神経伝達物質（ドーパミン、セロトニン、ノルアドレナリン）の量を上昇させる機能を持ちますが、これによりうつ病が緩和する割合は半数程度で、効果が高いとは言えない上、重篤な副作用も示すこともあります。

神経炎症はうつ病の原因の一つとして広く知られています。オリーブ由来化合物であるオレオカンタール（OL）は、イブプロフェンと同様に強力な抗炎症作用を示すことから、OL と構造が似ているオレアセイン（OC）は抗炎症活性が期待されていましたが、OC は希少であるため、その機能性に関する研究は遅れていました。近年、本研究グループは、この希少成分 OC を、オリーブ葉に豊富に含まれているオレウロペイン（ポリフェノールの一種）から、固体触媒を用いて簡便に直接製造する技術の開発に成功しました。

脳由来神経栄養因子（BDNF）は、脳海馬で神経炎症と神経新生を制御する重要な神経ペプチドです。BDNF は、その高親和性受容体であるトロポミオシン受容体キナーゼ B（TrkB）を介して作用し、さらなる BDNF の発現を誘導するに伴い、神経可塑性の維持、神経成熟、神経分化、生存を制御する上で重要な役割を果たしています。また、脳海馬における BDNF はうつ病の発症と関連しており、炎症により BDNF 発現量が著しく低下すると、うつ病を発症します。一方で、うつ病の予防・治療では BDNF 発現量が上昇するため、脳内での BDNF/TrkB シグナル伝達とうつ病との関連性が指摘されています。これらの知見から、BDNF/TrkB シグナル伝達経路を標的にすることで、うつ病の予防・治療が可能になると考えられます。今回、本研究グループは、OL を含め保有する多種多様な天然由来化合物群の中から TrkB アゴニスト^{注1)}をスクリーニングし、特に OC の活性が高いことを見いだしました。さらにヒト神経細胞モデル^{注2)}、ヒト神経炎症細胞モデルおよび神経炎症モデルマウスを用いて、OC の作用機序の解明を試みました。

研究内容と成果

始めに OC の TrkB アゴニスト活性を検討しました。ヒト神経細胞モデル SH-SY5Y に OC を 24 時間処理したところ、BDNF 遺伝子発現量が上昇しました。さらに BDNF/TrkB シグナル伝達経路活性の阻害下で、OC の BDNF 遺伝子発現量上昇が抑制されたことから、この経路への OC の関与が強く示唆されました。また、BDNF 発現の状態を非侵襲で観察するため *Bdnf IRES AkaLuc* マウス^{注3)}へ OC を単回経口投与したところ、投与後 8 時間で脳内 BDNF 発現量が上昇しました。表面プラズモン共鳴（SPR）^{注4)}解析により OC の TrkB への結合親和性を検討したところ、天然の TrkB アゴニストとしてすでに知られている 7,8-DHF よりも高い TrkB 結合親和性が確認されました。さらに、OC の TrkB 結合部位は、Trp317、Ile334、Leu324、Glu326、Thr332 のアミノ酸残基で構成され、水素結合を形成していることが、ドッキングシミュレーション^{注5)}で示唆されました。DNA マイクロアレイ^{注6)}による OC 処理 SH-SY5Y 細胞の網羅的遺伝子発現解析から、細胞周期関連遺伝子や神経新生／成熟関連遺伝子の発現量が上昇し、炎症応答性関連遺伝子発現量が低下していることが分かりました。

次に神経炎症下での OC の影響を検討しました。OC をマウスへ 10 日間毎日経口投与した後、神経炎症誘導活性を持つリポ多糖（LPS）を腹腔内投与しました。その翌日、うつ行動を評価するため尾部懸垂試験（TST）^{注7)}を行った結果、このマウスのうつ行動が抑制されました。さらに、マウスから脳海馬を採取し、OC の作用機序を解析しました。OC 経口投与は、LPS から誘導された炎症性サイトカイン（TNF α 、IL1 β 、IL6）の遺伝子発現量上昇を抑制し、同時に BDNF 発現量低下も抑制しました。脳海馬の網羅的遺伝子発現解析を行ったところ、OC 投与は LPS により誘導された神経栄養因子シグナル伝達経路関連遺伝子発現量（PI3K/Akt や MAPK 等）の低下を抑制し、炎症性サイトカイン産生関連遺伝子発現量の

昇を抑制していると考えられました。また同様に SH-SY5Y 細胞でも LPS が誘導した NF- κ B シグナル伝達経路の活性化を介した TNF α 発現量の上昇が OC により抑制されることが網羅的遺伝子発現解析で示唆されました。以上のことから、OC は TrkB を介して BDNF 発現を誘導し、また炎症性サイトカイン発現を抑制することで、うつ行動を抑制することが示唆されました（参考図）。

今後の展開

本研究により、マウスにおける神経炎症誘導性うつに対するオレアセイン（OC）の抑制効果が明らかになりました。今後、OC を活性成分とした食品素材の開発を視野に入れ、ヒト介入試験を行う予定です。

参考図

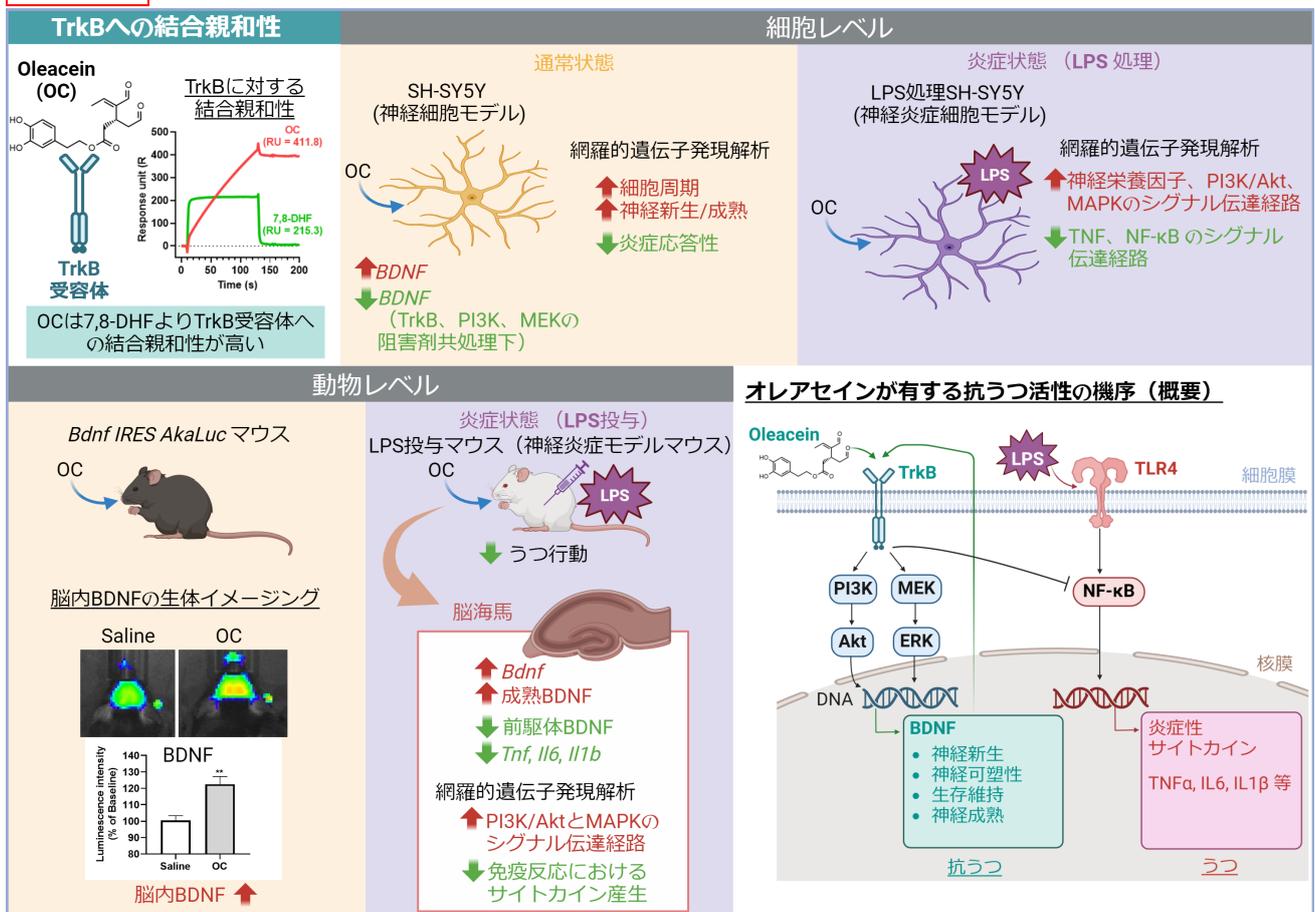


図 オレアセインの抗うつ活性メカニズム (概要)

オレアセイン（OC）は TrkB を介して、PI3K/Akt および MAPK（MEK/ERK）のシグナル伝達経路を活性化し、脳由来神経栄養因子（BDNF）の発現量を上昇させ、神経新生、神経可塑性、生存維持、神経成熟へ寄与することが示唆された。産生した BDNF はさらに TrkB を介して BDNF 発現を促進する。一方、リポ多糖（LPS）は Toll 様受容体 4（TLR4）を介し、NF- κ B シグナル伝達経路を活性化することで炎症性サイトカイン（TNF α 、IL6、IL1 β ）の産生を誘導する。それらが脳の神経炎症を誘導し、うつを発症させる。OC による TrkB 活性化は、NF- κ B シグナル伝達経路活性化を抑制し、続く炎症性サイトカイン産生を抑制することで、神経炎症性うつを抑制すると考えられる。

用語解説

注1) TrkB アゴニスト

TrkB 受容体と相互作用して細胞内シグナル伝達経路を活性化する物質。

注2) ヒト神経細胞モデル

分化させることで神経細胞と同様の機能・形態を獲得するヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞。炎症を誘導するリポ多糖を処理することで、ヒト神経炎症細胞モデルを作出できる。

注3) *Bdnf IRES Akaluc* マウス

BDNF 遺伝子配列に発光酵素 Akaluc 遺伝子配列を導入したマウス。生体内 BDNF 発現を非侵襲的・高感度に検出できる。

注4) 表面プラズモン共鳴 (SPR)

候補化合物と受容体の結合親和性を解析する原理。センサーチップ上で固定された受容体に候補化合物が結合した時の質量増加を光学的に検出する。

注5) ドッキングシミュレーション

天然由来化合物や薬物など低分子化合物と受容体の結合構造をコンピューター上で推定する方法。

注6) DNA マイクロアレイ

数万種類の遺伝子発現を網羅的・定量的に解析する方法。例えば、投与化合物が各組織のどのような遺伝子発現に影響を与えているかを検討できる。

注7) 尾部懸垂試験 (TST)

マウスのうつ行動を評価する試験。尾部でマウスを吊り下げ無動時間を測定する。無動時間の延長はうつ発症を、逆に無動時間の短縮はうつ発症の抑制を示唆する。

研究資金

本研究は、科学技術振興機構 (JST) 「共創の場形成支援プログラム (課題番号: JPMJPF2017)」の支援を受けました。

掲載論文

【題名】 A rare olive compound oleacein functions as a TrkB agonist and mitigates neuroinflammation both in vitro and in vivo

(オリーブ希少成分オレアセインは TrkB アゴニストとして機能し、in vitro および in vivo の両方で神経炎症を緩和する)

【著者名】 Daiki Wakasugi, Shinji Kondo, Farhana Ferdousi, Seiya Mizuno, Akira Yada, Kenichi Tominaga, Satoru Takahashi, and Hiroko Isoda

【掲載誌】 *Cell Communication and Signaling*

【掲載日】 2024年6月4日

【DOI】 10.1186/s12964-024-01691-x

問い合わせ先

【研究に関すること】

磯田 博子 (いそだ ひろこ)

筑波大学生命環境系 教授/産総研・筑波大 食薬資源工学オープンイノベーションラボラトリ ラボ長

URL: <https://isodalabtsukuba.wordpress.com/>

【取材・報道に関すること】

筑波大学 広報局

TEL: 029-853-2040

Email: kohositu@un.tsukuba.ac.jp

産業技術総合研究所 ブランディング・広報部 報道室

TEL: 029-862-6216

Email: hodo-ml@aist.go.jp