

---

# 精神病態医学講座

---

## 【研究プロジェクト名および概要】

### 分子から社会まで、こころの病の未来を変える

～創薬・ニューロモデュレーション・バイオマーカー・予防医学を統合した精神医学研究～

#### I. グリア細胞を標的とした新しい抗うつ薬の開発

うつ病は治療が難しい患者が多く、新しい治療法の実現が求められています。私たちは、神経を支持する細胞とみなされてきたグリア細胞が病態形成に関与するのではないかと仮説を考え研究を行っています。その中で、グリア細胞に高発現するリゾホスファチジン酸受容体 1 (LPA1) が新規の分子標的になることを明らかにしました。この知見を応用して、多くの他の身体疾患治療薬の中から、LPA1へ作用する薬のスクリーニング（ドラッグリポジショニング研究）を行い、新しい抗うつ薬になるかどうか研究を行っています。

#### II. ニューロモデュレーションの治療メカニズムの可視化と啓発活動

重症・難治性のうつ病に対して、修正型電気けいれん療法（ECT）や反復経頭蓋磁気刺激療法（rTMS）などのニューロモデュレーション治療が有効ですが、普及が十分ではありません。その理由としては、科学的理解の不足とスティグマがあると考えられます。科学的エビデンスを得るために、ニューロモデュレーション治療の脳内治療メカニズムについてマウスモデルを用いてグリア細胞に着目して可視化することを行っています。また、日本精神神経学会や日本うつ病学会などの学会活動を通じて、科学的エビデンスに基づいた理解とスティグマ軽減に関する啓発活動に取り組んでいます。

#### III. うつ病のリゾリン脂質代謝異常に着目した新しい栄養療法の開発

うつ病の病態は、モノアミン、グリア、炎症、脂質代謝の異常など複合的な要因に起因すると考えられています。私たちは、うつ病患者の血液や脳脊髄液を用いた分子解析により、特定のリゾホスファチジン酸（LPA）およびその産生酵素オートタキシンの低下同定し、リゾリン脂質代謝異常の可能性を見出しました。現在は、その病態研究および、LPA 補充による新しい栄養療法の開発を産学連携で取り組んでいます。

#### IV. 地域コホートデータを用いた認知症・うつ病予防法の開発

高齢化社会において認知症・うつ病の予防はとても重要なニーズです。私たちは約10年前から熊本県荒尾市在住の高齢者を対象とする大規模コホート研究を行い、生活習慣と疾患発症の関連を追跡しています。頂いた血液のプロテオミクス、脳画像およびリスク遺伝子情報などを用いて多角的に認知症・うつ病の予防マーカー開発を行っています。

【教職員および大学院学生】	【メールアドレス(任意)】	【研究プロジェクト】
教 授	竹林 実 mtakebayashi@kumamoto-u.ac.jp	研究の統括
助 教	梶谷 直人	I~IV
技術補佐員	慶田 貴子	I, II
技術補佐員	松雪 智美	I, III
事務補佐員	松井 智子	IV
大学院学生 (博士課程)	孫 舒 (本籍: 神経精神医学)	I,III,IV
大学院学生 (修士課程)	増見 慶太	I,III,IV

【連絡先】 電話: 096-373-5076 Fax: 096-373-5078

【ホームページ】 <https://matsuinobuyuu.wixsite.com/mysite>

#### 【特殊技術・特殊装置】

- |                    |                         |
|--------------------|-------------------------|
| 1. 脳からの細胞分離        | 6. 網羅的遺伝子発現解析           |
| 2. 行動実験 (うつ、不安、認知) | 7. 小動物用電気けいれん刺激装置       |
| 3. リアルタイムPCR装置     | 8. プレートリーダー (吸光度、発光、蛍光) |
| 4. 免疫染色            | 9. GPCR活性スクリーニング        |
| 5. プロテオーム解析        | 10. 小動物用脳固定装置           |

#### 【英文原著 (最近の主要論文の抜粋)】

1. Kutsuna YJ, Aibara N, Hashizume J, Omori W, Okada-Tsuchioka M, Kajitani N, Nakashima M, Kawakami A, Ohyama K, Takebayashi M.  
Identification of shared pathophysiological molecules of major psychiatric disorders: A comprehensive analysis of serum immune complex antigens before and after electroconvulsive therapy  
J Neuroimmunol. 2025 Aug 15;405:578623.
2. Nagaoka M, Nagaoka K, Kajitani N, Yuki S, Koyama A, Yoshiura K, Honda K, Miyagawa Y, Boku S, Fujise N, Takebayashi M.  
The mediating role of instrumental activities of daily living between cognitive function and depressive symptoms in community-dwelling older adults: the Arao study  
BMC Psychiatry. 2025 Jul 2;25(1):674.
3. Kajitani N, Okada-Tsuchioka M, Inoue A, Miyano K, Masuda T, Boku S, Iwamoto K, Ohtsuki S, Uezono Y, Aoki J, Takebayashi M.  
G protein-biased LPAR1 agonism of prototypic antidepressants: Implication in the identification of

novel therapeutic target for depression.

Neuropsychopharmacology. 2024 Feb;49(3):561-572. doi: 10.1038/s41386-023-01727-9

4. Koga Y, Kajitani N, Miyako K, Takizawa H, Boku S, Takebayashi M.  
TCF7L2: A potential key regulator of antidepressant effects on hippocampal astrocytes in depression model mice.  
J Psychiatr Res. 2024 Jan 6;170:375-386. doi: 10.1016/j.jpsychires.2024.01.007.
5. Miyako K, Kajitani N, Koga Y, Takizawa H, Boku S, Takebayashi M.  
Identification of the antidepressant effect of electroconvulsive stimulation-related genes in hippocampal astrocyte.  
J Psychiatr Res. 2024 Jan 4;170:318-327. doi: 10.1016/j.jpsychires.2024.01.004.
6. Abe H, Okada-Tsuchioka M, Kajitani N, Omori W, Itagaki K, Shibasaki C, Boku S, Matsuhisa T, Takebayashi M.  
Serum levels of high mobility group box-1 protein (HMGB1) and soluble receptors of advanced glycation end-products (RAGE) in depressed patients treated with electroconvulsive therapy.  
Neuropsychopharmacology Reports. 2023 Sep;43(3):359-364.
7. Omori W, Kano K, Hattori K, Kajitani N, Okada-Tsuchioka M, Boku S, Kunugi H, Aoki J, Takebayashi M.  
Reduced cerebrospinal fluid levels of docosahexaenoic acid lysophosphatidic acid (DHA-LPA) in patients with major depressive disorder and schizophrenia.  
Int J Neuropsychopharmacol. 2021 Jul 2;pyab0
8. Itagaki K, Takebayashi M, Abe H, Shibasaki C, Kajitani N, Okada-Tsuchioka M, Hattori K, Yoshida S, Kunugi H, Yamawaki S Reduced Serum and Cerebrospinal Fluid Levels of Autotaxin in Major Depressive Disorder.  
Int J Neuropsychopharmacol. 2019 Apr 1;22(4):261-269. doi: 10.1093/ijnp/pyz005

#### 【和文著書】

1. 竹林 実, 抗うつ薬の歴史と最近の進歩, 医学のあゆみ, 292(13), 2025
2. 梶谷 直人, うつ病とアストロサイト, 医学のあゆみ, 292(13), 2025