

NEWS RELEASE (2020年4月2日) 取材依頼

**人間と同じ症状を示す「うつ病ゼブラフィッシュ」の開発に成功
創薬や機能性食品開発への応用**

報道機関 各位

平素より本学の報道に関しては大変お世話になっております。
この度、人間と同じ症状を示す「うつ病ゼブラフィッシュ」の開発に成功しましたので、取材・報道いただきますようご案内申し上げます。

記

【本研究のポイント】

1. 人間のうつ様症状を改善するための薬や食品を開発するための研究です。
2. ゲノム編集技術により、ストレスを抑制する神経ペプチド Y 遺伝子が働かないゼブラフィッシュ、いわゆる「うつ状態の魚」の作出に成功しました。
3. このゼブラフィッシュは、他の個体への興味が低く社会性が低いことがわかりました。
4. このゼブラフィッシュに軽微なストレスを与えるだけで、フリージング（不安で体がすくむ）や、水槽のへりや隅を泳ぐ（空間の端を好む）という不安行動を示しました。
5. これらの現象は、人間が不安や恐怖を感じた時やうつ状態の際に表す行動と同じです。このゼブラフィッシュを用いることで、うつ病の発症メカニズムの解明や、不安や恐怖、社会性の低下といったうつ状態を改善する創薬研究への応用が期待できます。

鹿児島大学 水産学部 食品生命科学分野の塩崎一弘准教授のグループは、不安抑制遺伝子 NPY を破壊したノックアウトゼブラフィッシュ（NPY-KO ゼブラフィッシュ）を作製し、その情動行動について解析を行いました。その結果、NPY-KO ゼブラフィッシュは常に慢性的なストレスを感じている精神状態であり、他の個体に対する興味が低下していることがわかりました。さらに NPY-KO ゼブラフィッシュに軽微な刺激を与えると、NPY-KO ゼブラフィッシュは、極度の不安のあまり体がすくむで動けなくなるフリージング行動や、水槽の端ばかりを泳ぐ不安遊泳行動、ストレスでのショック死などの反応を示しました。また遺伝子解析の結果、NPY-KO ゼブラフィッシュでは、視床下部-下垂体-副腎系（HPA 系）が活性化していることがわかりました。

本研究は鹿児島大学 医歯学総合研究科 漢方薬理学講座 乾明夫教授グループとの共同研究により行われました。本研究成果は、Scientific Reports オンライン版にて4月3日に公開されます。

【背景】

環境の劇的な変化や、長期の肉体・精神的負荷は時として人間の情動に大きな影響を与えることが知られています。具体的には、社会性の低下やストレスの増大、不安や恐怖といった感情を惹起し、精神的な不調を引き起こします。現代社会において、精神に不調を訴える人の数は増加傾向であり、程

度や理由は個人により異なります。しかし一方で、それらの症状を改善する既存の薬の効果は十分とは言えません。精神の不調は日常生活に大きく影響を与えることから、それを改善する薬の開発研究が必要となっています。

【研究内容】

我々は創薬研究に必要な、うつ症状を示す動物の開発を試みました。注目したのはペットショップでも売られている小型魚類のゼブラフィッシュです。この魚は社会性が高く、人間の多くの遺伝子が保存されていることが分かっています。このゼブラフィッシュはマウスと比べて、飼育が容易であり省スペース、低コストで飼育が可能です。さらに、飼育水に薬剤を添加するだけでその効果を判断することができるなど、迅速簡便な評価が可能であるのが特徴です。

神経ペプチド Y (NPY) は、人間がストレスを感じると発現し、ストレスを緩和する働きを持つペプチドホルモンです。この NPY がうまく働かないと不安や恐怖が増大し、特にうつ病患者では NPY の量が少ないことが報告されています。そこで本グループは、この NPY を破壊したゼブラフィッシュ (NPY-KO) をゲノム編集技術により作出し、人間と同じ行動を示すのかを評価しました。

この NPY-KO ゼブラフィッシュは、バソプレシン遺伝子の量が通常のゼブラフィッシュより増加しており、慢性的にストレスを感じている状態であることが分かりました。この NPY-KO ゼブラフィッシュの社交性について、鏡試験と呼ばれる方法で評価しました。その結果、NPY-KO ゼブラフィッシュでは、他の個体に対する興味が低下していることが明らかとなりました (社交性・興味の低下)。

次に、10°C の水槽に一瞬だけ移す軽微なストレスを NPY-KO ゼブラフィッシュに負荷しました。その後通常の飼育水槽に戻したところ、普通のゼブラフィッシュは特に異常な行動を示しませんが、NPY-KO ゼブラフィッシュは軽微なストレスにも関わらず不安と恐怖が増大し、体がすくんで動けなくなるフリージング行動や、水槽の端を泳ぐ不安遊泳行動を表しました。さらにストレスによるショック死も観察されました。この NPY-KO ゼブラフィッシュは、オレキシンやコレシストキニンといった不安を惹起する遺伝子の発現が通常のゼブラフィッシュと比べて増加しており、それに伴いグルココルチコイド受容体やミネラルコルチコイド受容体、カテコールアミン合成系遺伝子の発現も上昇していました。

以上のように、本グループが作成した NPY-KO ゼブラフィッシュは、社会性の低下や、恐怖や不安による体のすくみや空間の端を好む行動を示すなど、人間のうつ・不安状態に近い症状を表すことが明らかとなりました。これらの結果は、このゼブラフィッシュが人間のうつ病モデル動物として利用可能なことを示しています。

【今後の展開】

実験動物に NPY-KO ゼブラフィッシュを用いることで、マウスに比べて迅速で簡便なうつ病の有効薬や成分のスクリーニングが可能であると考えられます。今後は、本グループで作出したゼブラフィッシュを用いて、うつや不安を緩和する創薬研究や機能性食品の開発を行っていく予定であり、既に製薬会社との共同研究も開始しています。

【掲載論文】

題名 : Neuropeptide Y deficiency induces anxiety-like behaviours in zebrafish (*Danio rerio*)

(神経ペプチド Y 欠損ゼブラフィッシュは不安様行動を表す)

著者 : Shiozaki, K, Kawabe, M., Karasuyama, K., Kurachi, T., Hayashi, A., Ataka, K., Iwai, H., Takeno, H.,

Hayasaka, O., Kotani, T., Komatsu, M., Inui, A.,

塩崎一弘^{1,2}、河辺ももこ¹、烏山喜和子¹、倉地貴宣¹、林 章人¹、安宅弘司³、
岩井治樹⁴、竹野日奈子¹、早坂央希²、小谷知也^{1,2}、小松正治^{1,2}、乾 明夫³

- 1: 鹿児島大学水産学部
- 2: 鹿児島大学連合農学研究科
- 3: 鹿児島大学医歯学総合研究科漢方薬理学講座
- 4: 鹿児島大学医歯学総合研究科歯科機能形態学分野

掲載誌 : Scientific Reports

www.nature.com/articles/s41598-020-62699-0 (2020年4月3日公開予定)

【問い合わせ先】

住所 : 〒890-0056 鹿児島県鹿児島市下荒田 4-50-20
鹿児島大学 水産学部 食品生命科学分野 水圏糖鎖生物学研究室
塩崎 一弘 (准教授)

電話番号 : 099-286-4170

e-mail: shiozaki@fish.kagoshima-u.ac.jp

参考図：研究の概要



<本グループの研究目標>



<現代社会におけるうつ病の増加>

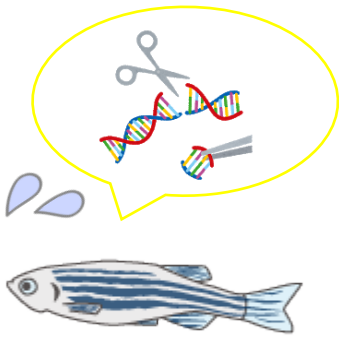
慢性ストレス、社会性の低下
恐怖・不安の増大

迅速簡便に効果を評価する方法が必要
(うつ病モデル動物)

神経ペプチドY (NPY)



不安を抑制するホルモン
少なくなると不安が増加

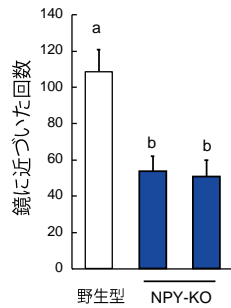
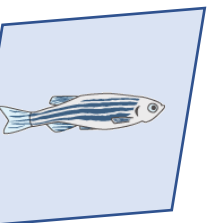


ゲノム編集により
NPY遺伝子を破壊した
ゼブラフィッシュを作出
(NPY-KO)

人間と同じ不安行動を示すのか？

(実験1)

鏡試験：鏡に映った自分を相手と思い込み
近づいていく行動試験

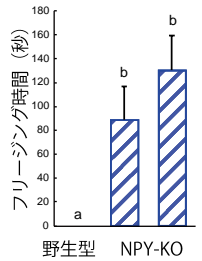


NPY-KOは鏡への接近回数が減少
(社会性の低下)

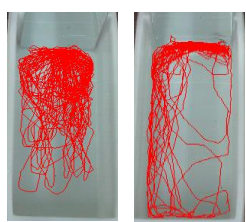
(実験2) ゼブラフィッシュに軽いストレスを与え
その後の行動を観察する



不安と恐怖で体がすくんで
動けなくなる
(不安・恐怖の増大)

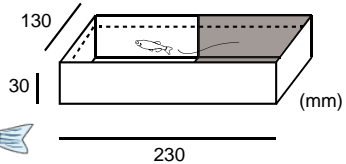


<水槽内の遊泳行動>



NPY-KO
不安で端ばかり泳ぐ

(実験3) 黒と白の2色水槽で泳がせる



NPY-KO
明るいところが苦手
(恐怖の増大・探索行動の低下)

人間と同じうつ様症状を示す
ゼブラフィッシュの作出に成功した

うつの発症メカニズムの解明
創薬・機能性食品の開発への応用が期待される