

2022年8月9日

報道機関 各位

東北大学 大学院生命科学研究科

世界初の脳活動の操作による霊長類うつ病モデル

【発表のポイント】

- ・ うつ病の脳内メカニズムの理解や治療薬の開発のためには、その病態を的確に再現した動物モデルの作出が極めて重要である。
- ・ ヒトと同じ霊長類で、脳の構造・機能や、それに基づく認知・情動機能に共通性が高い、サルを用いた病態モデルの開発が望まれていた。
- ・ 本研究ではニホンザルを用い、脳活動の操作によって、霊長類に人工的にうつ病を発症させることに、世界に先駆けて成功した。(世界初の脳活動操作による霊長類うつ病モデル)
- ・ 本成果によって、うつ病の発症機序や病態の理解と、その予防と治療法の開発が進むことが期待される。実用的には、うつ病治療の新薬候補の評価のためのモデルとして注目されている。

【概要】

うつ病は、気分が強く落ち込む、やる気が出ない、などを主な症状とする精神疾患で、活発な社会生活を送ることを脅かすものです。有病率が高く、社会的損失も大きいことから、いち早く克服しなければならない喫緊の問題と考えられています。これまで、うつ病の病態理解や新規治療法の開発を目的として、げっ歯類を用いた多くのうつ病モデルが考案され利用されてきましたが、より効果的に研究をすすめていくために、ヒトと同じ霊長類で、脳の構造・機能やそれに基づく認知・情動機能に共通性が高い、サルを用いたうつ病モデルの開発が期待されていました。東北大学大学院生命科学研究科の中村晋也助教・筒井健一郎教授らは、東京大学、昭和大学との共同研究チームと、サルを使った動物実験で、反復経頭蓋磁気刺激を使い、脳の活動を局所的に操作することによってサルに人工的にうつ病を発症させることに、世界に先駆けて成功しました。本研究によって、うつ病の発症機序や病態の理解と、その予防と治療法の開発が進むことが期待されます。実用的には、うつ病治療の新薬候補の評価のためのモデルとして注目されています。

本研究成果は、Experimental Neurology 誌 電子版に7月7日に先行掲載されました。

【詳細な説明】

本研究では、ニホンザルを用いて、うつ病との関連が指摘されている内側前頭皮質(MFC)^{*1}の腹側部を対象とした機能障害実験を行いました。

脳の機能障害を行う方法としては、非侵襲的な脳活動の操作法である反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)^{*2}を用いました。MFC 腹側部を標的とした低頻度 rTMS により、同領域の神経活動を抑制して一時的な機能障害を引き起こし、その時のサルの行動や生理指標の変化を調べました。

まず、飼育ケージ内におけるサルの活動性に大きな変化が認められました。普段、サルは飼育ケージ内を活発に動き回り、毛づくろいをしたりすることが多くみられましたが、刺激後はそのような行動が減り、下を向いてじっと座ったり、時には横たわってしまうなど、活動性が著しく低下しました。また、生理指標として血中のストレスホルモン(コルチゾール)の濃度を調べてみると、うつ病患者と同様に、刺激後にはそれが著しく上昇していることが分かりました。次に、実験者が飼育ケージの前に立っている時のサルの行動を調べることでサルの社会性を評価したところ、通常は、実験者の傍に寄り手を伸ばすなど、積極的であったサルの行動が、刺激後は、実験者から顔や体を背け、下を向き、飼育ケージの奥に引きこもっている時間が増えました。さらに、意欲を定量化するために、ボード上に複数開いた穴からエサをつまみ取る採餌課題を行わせたところ、穴が大きい簡単な課題は変わらず行う一方で、穴が小さい難しい課題ではすぐに止めてしまうようになりました。

これらの症状は、内側前頭皮質の他の領域(背側部、後方部)への低頻度 rTMS では認められませんでした。さらに、即効性の抗うつ作用があることで注目されているケタミンを、静脈内に投与したところ、MFC 腹側部への低頻度 rTMS によって生じたケージ内での活動性の低下や血中コルチゾール濃度の上昇などの主要な症状が、顕著に改善しました。

以上の結果より、これまでうつ病との関連が疑われていた内側前頭皮質について、その機能不全がうつ病につながることで、また、正常な状態では、気分や情動の調節に重要な役割を果たしていることが明らかになりました。この成果は、今後うつ病の発症機序や病態の理解と、その予防と治療法の開発を進めるうえでの、重要な一歩です。実用的には、うつ病治療の新薬候補の評価のためのモデルとして注目されています。

【用語説明】

*1. 内側前頭皮質(medial frontal cortex: MFC)

高度な知覚・認知・情動機能を担う大脳皮質のなかで、その前方部(前頭葉)の内側面を指す。特に、情動や社会性、意欲の制御に深く関与していると考えられているが、その機能メカニズムの詳細についてはいまだ不明な点が多い。特にその腹側部は、うつ病患者において機能異常が生じていることが指摘されていた。

*2. 反復経頭蓋磁気刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS)

経頭蓋磁気刺激(TMS)は、頭皮上に配置したコイルに電流を流し急速な磁場の変化

を生じさせることで、頭蓋の外側から脳内に微弱な電流(渦電流)を誘起させる、非侵襲的な脳刺激法。反復刺激の効果については、低頻度(通常1Hz)の連続刺激、高頻度(通常10Hz)の間欠刺激が、それぞれ、標的とされた脳領域の神経活動の抑制、および、促進を引き起こし、その効果が一定時間持続することが、本東北大学のチームの先行研究によって実証されている(Honda et al. (2021) *Neuroscience Research* 171:41-48)。



【図】

実験の概要図

健常サルのMFC腹側部の神経活動を低頻度rTMSによって抑制すると、サルに抑うつ症状を引き起こす。さらに、抗うつ薬の投与によりその症状が改善する。

【論文題目】

題目: Depression induced by low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to ventral medial frontal cortex in monkeys

著者: Shinya Nakamura, Ph.D.; Yodai Kishimoto; Masaki Sekino, Ph.D.; Motoaki Nakamura, M.D., Ph.D.; Ken-Ichiro Tsutsui, Ph.D.

雑誌: Experimental Neurology

DOI: 10.1016/j.expneurol.2022.114168

筆頭著者: 中村 晋也、東北大学 大学院生命科学研究科 脳神経システム分野

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学 大学院生命科学研究科 脳神経システム分野

担当 教授 筒井 健一郎 (つつい けんいちろう)

電話番号: 022-217-5047

Eメール: tsutsui@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学 大学院生命科学研究科 広報室

担当 高橋 さやか (たかはし さやか)

電話番号: 022-217-6193

Eメール: lifsci-pr@grp.tohoku.ac.jp