

## プレス通知資料(研究成果)



国立大学法人  
東京医科歯科大学



文部科学省「社会に貢献する脳科学」の実現を目指して  
脳科学研究戦略推進プログラム  
Strategic Research Program for Brain Sciences  
Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology - Japan

報道関係各位

平成26年11月26日

国立大学法人 東京医科歯科大学

### 「うつ病の症状に似た行動異常を引き起こすグリア細胞群をマウスで発見」 — うつ病の診断や新たな治療薬の開発に拍車 —

#### 【ポイント】

- 手綱核<sup>※1</sup>と呼ばれる脳の一部分に存在するグリア細胞<sup>※2</sup>の機能不全がうつ病の症状に似た行動異常・睡眠障害を引き起こす事を、マウスの実験でつきとめました。
- グリア細胞の機能を標的とした抗うつ薬の開発へ新たな道が開かれました。
- うつ病の行動異常と睡眠障害に共通した病態生理の解明が期待できます。

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・分子神経科学分野の田中光一教授と相澤秀紀准教授の研究グループは、自治医科大学、九州大学、玉川大学との共同研究で、手綱核と呼ばれる脳の一部分に存在するグリア細胞の機能不全がうつ病の症状に似た行動異常および睡眠障害を引き起こす事をつきとめました。この研究は文部科学省脳科学研究戦略推進プログラムの一環として実施され、また新学術領域研究ならびに独立行政法人科学技術振興機構戦略的創造研究推進事業の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、米国科学誌 Journal of Neuroscience (ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス)に、2014年12月3日(米国東部時間)にオンライン版で発表されます。

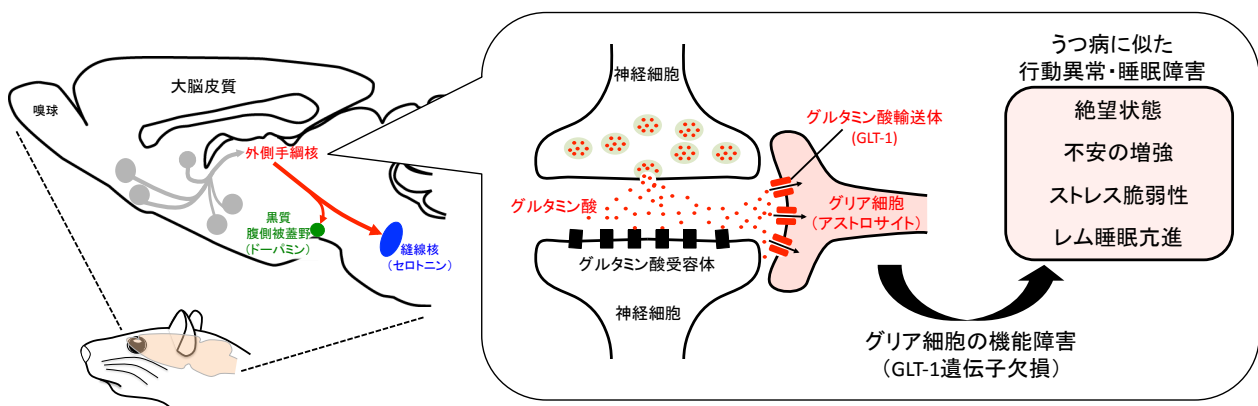


図1 グリア細胞の機能障害はうつ病の症状に似た行動異常や睡眠障害を引き起こす

## 【研究の背景】

我々の脳は主に神経細胞とグリア細胞により構成されています。グリア細胞は、神経細胞より多く存在しますが、その機能や精神・神経疾患における役割は未だ不明な点が多く残されています。グリア細胞の一種であるアストロサイトは *GLT-1* と呼ばれる遺伝子を発現し、興奮性の神経伝達物質であるグルタミン酸の代謝を介して、脳の興奮性を調節しています(図1)。しかし、このようなグリア細胞機能の重要性が分かっているにもかかわらず、精神・神経疾患の病態における役割の解明は未着手の状態でした。

## 【研究成果の概要】

この問題を解決するため、今回の研究では手綱核と呼ばれる脳部位のグリア細胞に注目し、マウスにおける行動及び睡眠への影響について検討しました。手綱核は脳内セロトニン及びドーパミン代謝を制御する脳の部位として知られていました(図1)。最近の海外の研究によると、うつ病患者の手綱核の異常血流上昇が報告されており、手綱核過剰活性化がうつ病の病態に関与する可能性があります。

今回の研究成果として、グリア細胞の一種であるアストロサイトが発現する *GLT-1* 遺伝子の条件的欠損マウス(floxed *GLT-1* 系統マウス)とアストロサイトで優先的に遺伝子改変を引き起こすウイルスベクターを新たに開発しました。これらを組み合わせる事で、手綱核のグリア細胞のみを遺伝子操作することを可能にしました。このような遺伝子操作を施したマウスの手綱核では、アストロサイトの発現する *GLT-1* 蛋白質が減少しています(図2A、B)。神経活動を詳しく調べると、手綱核の神経細胞の発火率が上昇し過剰興奮の状態にあり(図2C-E)、脳幹部のセロトニン及びドーパミン産生細胞の活動性が抑えられていました。このマウスの行動を検討したところ、ストレス下における絶望状態(図3A)や不安様行動(図3B)、社会回避行動(図3C-E)などを正常なマウスと比べてより頻繁に示す事から、うつ病の症状に似た行動異常が窺われました。さらにこのようなグリア細胞の機能の異常が睡眠に与える影響を調べたところ、今回作製したマウスはうつ病で多く報告されるレム睡眠<sup>※3</sup>時間の延長や入眠からレム睡眠までの時間の短縮等の特徴を示していました。

以前の研究で、電気刺激等による手綱核の活性化は、セロトニンやドーパミンを産生する細胞の活動を抑制することが報告されています。今回の研究結果は、手綱核という脳局所のグリア細胞の異常が、脳内セロトニンやドーパミンの代謝不全を介して、うつ病の症状に似た行動異常及び睡眠障害を引き起こす可能性を示唆しています。

## 【研究成果の意義】

今回の研究成果は、1)手綱核の活動性を指標としたうつ病診断法の確立や2)グリア細胞機能を標的とした新たな抗うつ薬の開発への道を開くものです。実際、これまでの他のグループの動物研究においても *GLT-1* 遺伝子の転写活性を上昇させる薬剤は抗うつ効果を持つ事が示されています。今後、既存及び新規抗うつ薬の作用機序におけるグリア細胞の機能を明らかにする事により、副作用が少なく、かつ即効性のある抗うつ薬の開発が期待されます。

## 【用語説明】

※1 手綱核:手綱核は脳の中心部に位置する領域で、ドーパミンやセロトニンなどの精神疾患と関連する神経伝達物質の豊富な領域と直接連絡しており、これらの物質の脳内における放出を制御すると考えられている。

※2 グリア細胞:脳などの神経系を構成する細胞の中で神経細胞以外の細胞を指す。これらは神経細胞の活動性維持や神経線維の形成、脳の免疫反応・修復など多彩な働きをしており、アストロサイトやオリゴデンドロサイト、ミクログリアなど様々な細胞種へ分類される。

※3 レム睡眠:睡眠中に急速な眼球運動(Rapid eye movement、REM)を伴う睡眠ステージのこと。夢の多くはレム睡眠中に体験すると考えられている。

図2 GLT-1 遺伝子の欠損により手綱核の神経細胞は過剰に活性化した。

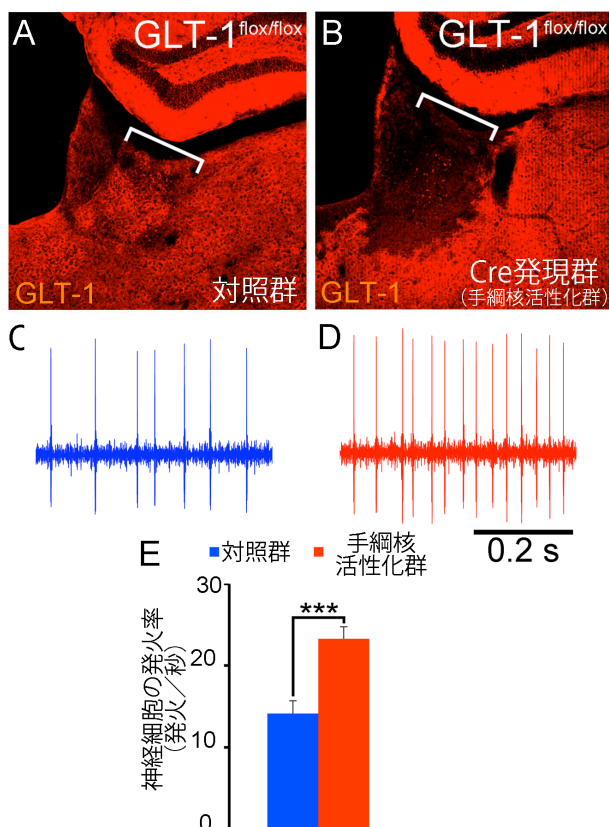
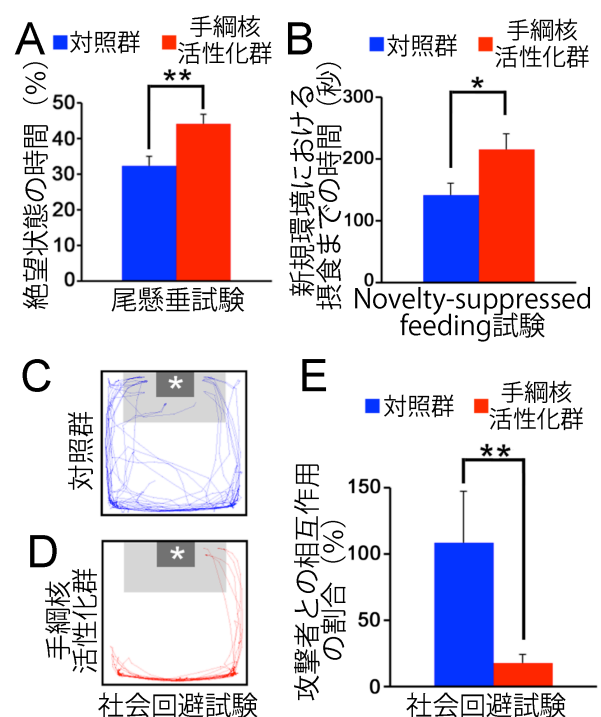


図3 手綱核におけるグリア細胞の機能異常はうつ病様行動異常を引き起こした。



**【問い合わせ先】**

**<研究に関すること>**

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

分子神経科学分野 相澤 秀紀(アイザワ ヒデノリ)

TEL:03-5803-5864 FAX:03-5803-0370

E-mail:haizawa.aud@mri.tmd.ac.jp

分子神経科学分野 田中 光一(タナカ コウイチ)

TEL:03-5803-5846 FAX:03-5803-5843

E-mail:tanaka.aud@mri.tmd.ac.jp

**<報道に関すること>**

東京医科歯科大学 広報部広報課

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp

**<文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」に関すること>**

脳科学研究戦略推進プログラム 事務局(担当:矢口 邦雄)

TEL:03-5282-5145 FAX:03-5282-5146

E-mail:srpbs@nips.ac.jp