

令和 6 年 6 月 23 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07491

研究課題名(和文) うつ病モデルラットにおける海馬シータ波異常の出現機序の解明

研究課題名(英文) Mechanisms of reduced hippocampal theta power in socially defeated rats

研究代表者

楯林 義孝 (TATEBAYASHI, Yoshitaka)

公益財団法人東京都医学総合研究所・脳・神経科学研究分野・研究員

研究者番号：80342814

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：海馬 波は脳の最も重要な基礎律動の一つだが、海馬 パワー値低下がうつ病発症原因の最上流に位置する可能性がある。社会敗北ストレスラットではうつ病様行動が海馬 パワー値と相関する。今回、社会敗北ストレスラットの脳内における脂肪酸変化を調べ、ヒト死後脳研究で得られた異常と同様の脂肪酸分画異常が早期から存在することを見出した。この分画異常はミエリンの異常によるものと考えられる。直接的ではないが海馬REM パワーの減少も、ミエリンの異常による軸索伝導異常によるのではないかと推察された。今後の研究が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳で一番多い構成成分は水分を除くと脂質になる。しかしながら脂質と脳機能の関連はほとんど研究されていない。我々のプレリミナリーな研究によると遺伝子は脂質代謝の一部しか関与しておらず、脂質代謝がどのようにコントロールされているのかは未だに不明である。我々はヒト死後脳研究で、精神疾患のクレペリン診断依存的に脂質異常があることを報告してきた。今回、我々はn数は少ないものの、うつ病モデル動物の脳内で、同様の変化が生じているプレリミナリーなデータを得た。神経軸索におけるミエリン減少は確実に海馬 パワーの低下などに関与すると考えられる。今後の研究の積み重ねが期待される。

研究成果の概要(英文)：The hippocampal theta wave is one of the most important fundamental rhythms of the brain, and a decrease in hippocampal theta power may be positioned at the very upstream cause of depression onset. In socially defeated stress rats, depression-like behavior correlates with hippocampal theta power. In this study, we investigated changes in fatty acids in the brains of socially defeated stress rats and found that abnormalities in fatty acid fractions, similar to those observed in postmortem human brain studies, were present from an early stage. These fraction abnormalities are thought to be due to abnormalities in myelin. Although not directly, the reduction in hippocampal REM theta power is also suspected to be caused by conduction abnormalities in axons due to myelin abnormalities. Further research is needed.

研究分野：精神医学

キーワード：うつ病 社会敗北ストレス 海馬 シータ波 前脳基底核内側中隔核 ミエリン

1. 研究開始当初の背景

(1) うつ病は持続する抑うつ感や興味喜びの消失を主症状とする精神疾患で、睡眠障害や精神運動抑制、認知機能障害など多彩な副症状を伴う。それら多彩な症状は、うつ病病態が脳皮質に留まらず、脳幹部も含めた広大な脳領域に及ぶことを示唆する。その病態解明にはモデル動物が欠かせないが、大多数はその一部のみを再現しているに過ぎない。我々は、社会敗北ストレス (Social defeat stress: SDS) をラットに用いる系を長年検討し、その結果、BN ラットを aggressive resident (攻撃ラット)、SD ラットを intruder (試験ラット) とする resident-intruder 系を SDS に用いることで、SD ラットに長期間の maladaptive (病的) な社会回避行動と睡眠障害、海馬依存性恐怖記憶障害を生じるモデル系の作製に成功した (図 1)。2 種類の抗うつ薬 (イミプラミン (IMI)、フロキセチン (FLU)) の慢性投与 (4 週間) でそれらの異常が有意に改善することも確認した (図 1、図 2BCD)。それらラットの解析から、病的社会回避行動が海馬 θ パワー値の増減と有意に相関する結果を得た (図 2CD)。すなわち海馬 θ パワー値がうつ症状を反映する指標となる可能性を示唆する。

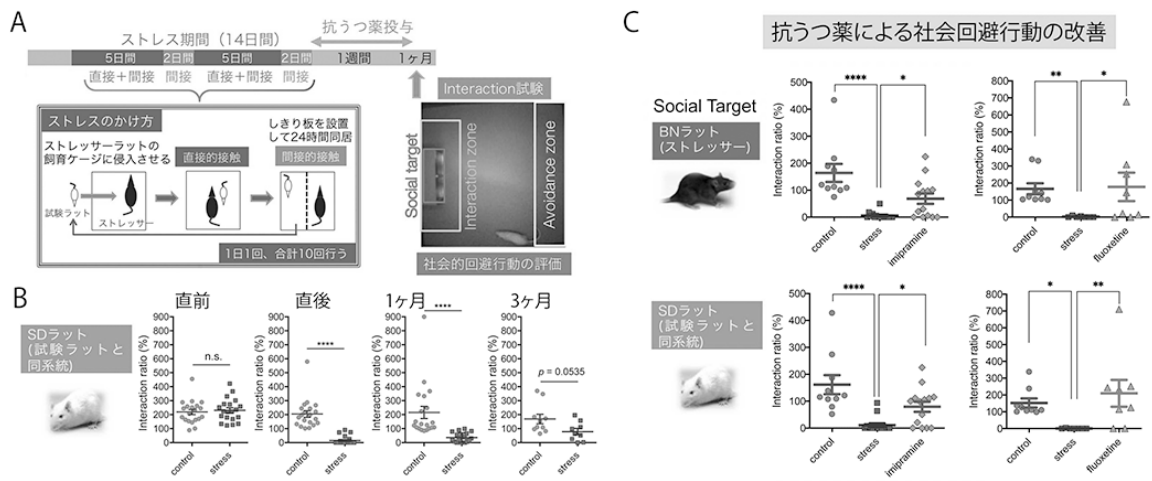


図 1. A. 社会敗北ストレスの方法と社会的回避行動の評価法. B. 同種の SD ラットに対する病的回避行動とその持続. C. 抗うつ薬慢性投与による回避行動の改善 (左: IMI、右: FLU) .

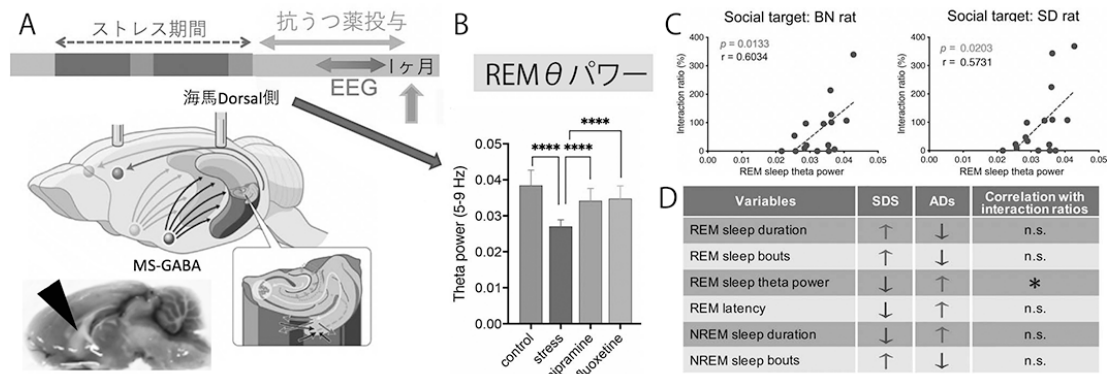


図 2. A. SDS 後 3 週間以降に EEG 測定. 矢頭は SHP (下参照) を示す. B. 明期 (最初の 8.5 時間) における REM θ パワー値. 4 週間の抗うつ薬慢性投与によって有意に回復. C, D. 回避行動は REM θ パワーのみと有意に相関する.

(2) 海馬 θ 波 (5 ~ 9 Hz) は皮質/辺縁系における最も重要な基礎律動である¹。ヒト海馬でも同様のメカニズムがあると推測されているが、深部脳波計測が簡単ではないことからヒト海馬 θ 波は未知の領域となっている。げっ歯類海馬では、海馬 θ 波は覚醒時の自発活動時 (特にランニングスピードと相関) や REM (Rapid eye movement) 睡眠時に安定したリズム活動として観察され¹、覚醒時には大脳皮質とも同期活動し、様々な脳活動に関与する。海馬 θ 波は前脳基底核内側中隔核 (Medial septum: MS) の GABA 作動性神経細胞 (MS-GABA) によって主に制御され²、さらに MS のコリン作動性神経細胞 (MS-Ach) で修飾を受ける。MS 切除で海

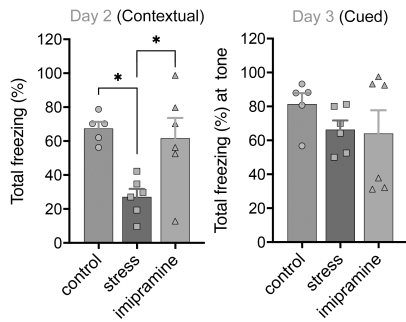
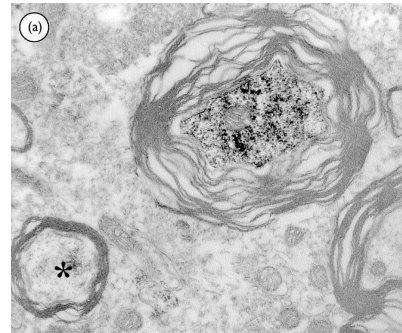


図3 (左) . 恐怖条件付け. 海馬依存性記憶障害と抗うつ薬による改善.

図4 (右) . MS-GABA 軸索のミエリン化. コリン系軸索 (*) より高度なミエリン化されている.



馬 θ 波は消失する³。さらにオプトジェネティクスを用いて MS-GABA を無効化すると海馬で REM θ パワーが減退し、我々が得たような海馬依存性恐怖記憶の Context のみの記憶障害が生じる (図3)²。一方で、オプトジェネティクスを用いて MS-Ach を刺激すると、海馬 θ 波帯が強調され、海馬 θ 波周囲帯 (> 5 Hz, < 9 Hz) を抑制することで、海馬 θ 波がより際立つことが知られている⁴。MS-GABA と MS-Ach は海馬傍回に軸索を伸ばし、その神経線維は Septo-hippocampal 経路 (SHP) (図2A) と呼ばれ、強度にミエリン化されている (図4*)⁵。さらに、MS-GABA や MS-Ach はセロトニン⁶、ノルアドレナリン神経線維⁷によって強く制御を受けている。

(3) 現在まで海馬 θ 波のうつ病における役割はほとんど解っていない。ただ、海馬 θ 波が海馬歯状回の神経新生に大きな影響を及ぼすこと、神経新生の減少がうつ病の原因の一つと考えられていること⁸を考慮すると、我々のモデルラットで見つかった海馬 θ パワー値とうつ病様行動の有意な相関は大きな意義がある。うつ病の従来仮説 (海馬神経新生低下⁸、CA3 錐体神経細胞樹状突起萎縮⁹など) による二次的異常であるという考え方もできるが、神経新生の異常は海馬 Ventral 側のみで生じることが最近示されており⁸、Dorsal 側で我々の見出した REM θ パワー低下を説明できない。すなわち、海馬 REM θ パワー低下の原因は従来仮説の上流にある可能性が考えられる。

2. 研究の目的

本研究では海馬上流シグナルで制御される海馬 REM θ パワー低下の原因を探ることを目的とし基礎研究として脂肪酸解析を中心に行った。

3. 研究の方法

我々の開発した社会敗北モデルラット¹⁰脳部位 (SHP、海馬、扁桃体、mPFC、vPFC (前頭葉) など) をラットアトラスに従って採取し、ガスクロマトグラフィーを用いて脂肪酸 24 分画を測定し解析した。

(1) 研究1

ストレス期間中2日目、5日目、12日目のラット mPFC の脂肪酸測定

(2) 研究2

ストレス終了後、2週間後のラット SHP、海馬、扁桃体、mPFC、vPFC の脂肪酸測定

4. 研究成果

(1) 研究1

脳脂肪酸 24 分画中最も多いのはステアリン酸 (18:0)、パルミチン酸 (16:0)、次に多いのがオレイン酸 (18:1n-9)、アラキドン酸 (20:3n-6)、DHA (22:6n-3) の順である。我々の先行ヒト死後脳研究では、ミエリンに多い一価 (n-9) の不飽和脂肪酸 18:1n-9、20:1n-9 (イコセン酸) などが気分障害前頭極 (Brodmann Area 10) で有意に減少していることを報告¹¹しており、気分障害では何らかのミエリン障害が前頭極にあることが推察された。我々のモデルラットで前頭前野の脂肪酸が継時的にどのように変化していくのかをまず確認した (図5)。

興味深いことに前頭前野ではストレス2日後から既にミエリン関連脂肪酸 18:1n-9、20:1n-9、24:1n-9、24:0 の有意な減少が認められた。一部の脂肪酸は5日目にはその減少が有意ではなかったが、再び12日目には有意差を持って減少していた。ミエリンに対して中立的な脂肪酸 18:0、16:0、20:3n-6 (アラキドン酸) は変化がなかった。一方でミエリンの減少を補うように神経細胞関連脂肪酸 22:6n-3 (DHA) が上昇していた (図5)。

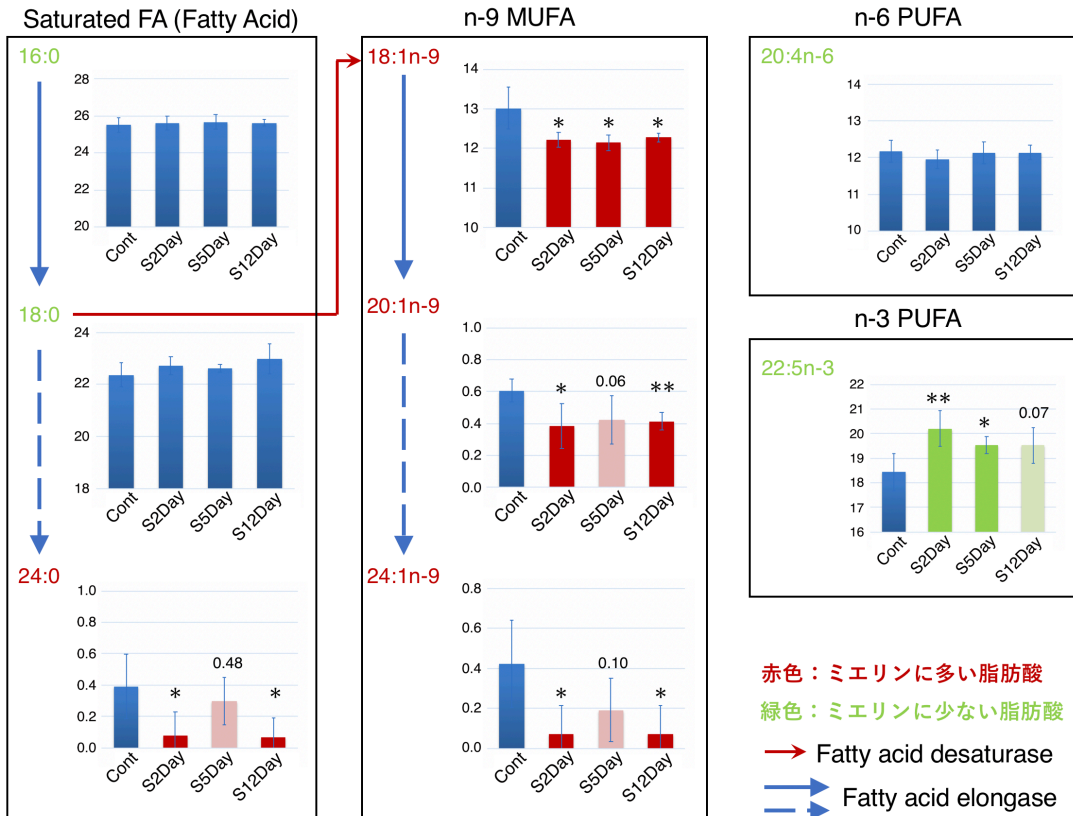


図5. 社会敗北ストレスによる前頭前野 (PFC) の脳脂肪酸分画変化. ミエリンに多い脂肪酸がストレス直後 (S2Day: ストレス2日目, S5Day: 5日目, S12Day: 12日目) から選択的に減少していた. 一方で、おそらく代償的に、神経細胞に多い脂肪酸 (DHA) が増加していた. *0.05以下、**0.01以下.

(2) 研究2

p値	SHP		扁桃体		mPFC		vPFC		海馬	
	St	Cr	St	Cr	St	Cr	St	Cr	St	Cr
ミリスチン酸	0.2410		0.0389		0.4819		0.3802		0.3895	
パルミチン酸	0.4835		0.0304		0.1334		0.2024		0.1035	
パルミトレイン酸	0.1572		0.2081		0.4830		0.0608		0.1016	
ステアリン酸	0.2638		0.3305		0.0846		0.1940		0.3507	
オレイン酸	0.3566		0.0462		0.1169		0.0646		0.4238	
リノール酸	0.4972		0.2670		0.0596		0.1809		0.3157	
γ-リノレン酸										
アラキジン酸	0.1625		0.0319		0.0577		0.0457		0.2766	
エイコセン酸	0.1858		0.0316		0.0288		0.0282		0.1950	
エイコサジエン酸	0.1853		0.1955		0.3140		0.1842		0.3307	
5-8-11エイコサトリエン酸	0.1917				0.1238		0.1035		0.0172	
ジホモ-γ-リノレン酸	0.2463		0.0255		0.0919		0.2665		0.1891	
アラキドン酸	0.0381		0.1230		0.4101		0.4614		0.1002	
エイコサペンタエン酸										
ベヘニン酸	0.2420		0.0054		0.1469		0.1243		0.2862	
ドコサテトラエン酸	0.4875		0.2015		0.4040		0.4138		0.1591	
リグノセリン酸	0.2033		0.0126		0.0964		0.0635		0.4632	
ドコサヘキサエン酸	0.3032		0.4279		0.0118		0.1373		0.1897	
ネルボン酸	0.2739		0.0093		0.0528		0.0233		0.4289	

図6. 社会敗北ストレス終了後2週間後の脂肪酸解析. 神経細胞に多い脂肪酸はオレンジ、ミエリンに多い脂肪酸は青で表示. 扁桃体で2週間後もミエリンに多い脂肪酸が選択的に減少していた. Cr: コントロール, St: ストレス. 数字の左は多いグループを表示.

ストレス終了後、2週間後のラット SHP、海馬、扁桃体、mPFC、vPFC の脂肪酸測定では、研究1

のような特徴的脂肪酸異常は認めなかった。ただし扁桃体では同様の傾向が残っていた (図 6)。

(3) 考察

脳で一番多い構成成分は水分を除くと脂質になる。しかしながら脂質と脳機能の関連はほとんど研究されていない。我々のプレリミナリーな研究によると遺伝子は脂質代謝の一部しか関与しておらず、脂質代謝がどのようにコントロールされているのかは未だに不明である。我々はヒト死後脳研究で、精神疾患のクレペリン診断依存的に脂質異常があることを報告してきた¹¹。すなわち気分障害 (うつ病、双極性障害) にはミエリン関連脂肪酸の異常減少が存在し、統合失調症にはそのような異常は存在しない。

今回、我々はn数は少ないものの、うつ病モデル動物の脳内で、同様の変化が生じているプレリミナリーなデータを得た。ミエリンの減少は確実に海馬 θ パワーの低下などに関与すると考えられる。今後の研究の積み重ねが期待される。

<参考文献>

1. Buzsáki G (2002) *Neuron* 33: 325-340.
2. Boyce R et al. (2016) *Science* 352: 812-816.
3. Green JD & Arduini AA (1954) *J Neurophysiol* 17: 533-557.
4. Vandecasteele M (2014) *PNAS* 111: 13535-40.
5. Gärtner U et al. (2001) *Neuroreport* 12: 17-20.
6. Leranath C & Vertes RP (1999) *J Comp. Neurol* 410: 586-598.
7. Jones BE & Moore RY (1977) *Brain Res* 127: 23-53.
8. Anacker C & Hen R (2017) *Nat Rev Neurosci* 18: 335-346.
9. McEwen BS (2017) *Chronic Stress* 1: 1-11.
10. Matsuda Y et al. (2021) *Sci Rep* 11: 16713.
11. Tatebayashi Y et al. (2012) *Transl Psychiatr* 2: e204.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Matsuda Y, Ozawa N, Shinozaki T, Aoki K, Nihonmatsu-Kikuchi N, Shinba T, Tatebayashi Y.	4. 巻 11(1)
2. 論文標題 Chronic antidepressant treatment rescues abnormally reduced REM sleep theta power in socially defeated rats.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16713
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-96094-0.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------