

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：37104
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2021～2023
課題番号：21K09153
研究課題名（和文）うつ病に対する脳深部刺激療法-モデル動物を用いた神経基盤の解明～

研究課題名（英文）Deep Brain Stimulation for Depression in mice

研究代表者
吉田 史章（Fumiaki, Yoshida）

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：60529791
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：脳深部刺激療法（Deep Brain Stimulation: DBS）はパーキンソン病などの不随意運動疾患患者に対して効果的な治療法であると確立されている。欧米では、この治療法が精神疾患であるうつ病に対しても一定の効果があると認められている。うつ病へのDBSの効果や、作用機序がいまだに不透明である。そこで本研究では、オプトジェネティクス脳刺激の基盤技術を活かし、うつ病に關与する脳活動の解明とうつ病に効果的な治療法開発を目指している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳深部刺激療法は脳神経外科分野の一治療法であるが、この手法により脳神経ネットワークの異常を是正することができる可能性があり、将来的な応用性の高い治療法である。この治療法を適切に、より効果的に使用するためには、神経疾患の疾患病態の把握が必要となるため、うつ病の病態解明を一つの目的とする本研究を行う必要があった。

研究成果の概要（英文）：Deep Brain Stimulation (DBS) has been established as an effective treatment for patients with involuntary movement disorders such as Parkinson's disease. In Europe and the USA, this therapy is also recognised as having some efficacy in the treatment of depression, a psychiatric disorder. The efficacy of DBS for depression and its mechanism of action are still unclear. Therefore, this study aims to elucidate the brain activity involved in depression and develop an effective treatment for depression by utilizing optogenetic brain stimulation.

研究分野：脳神経外科

キーワード：うつ病 光遺伝学

1. 研究開始当初の背景

脳深部刺激療法 (Deep Brain Stimulation: DBS) はパーキンソン病などの不随意運動疾患患者に対して確立された治療法である。不随意運動疾患に対しての DBS は全世界ですでに 15 万人以上に行われている。うつ病を含む精神疾患に対しても効果があるというコンセンサスが欧米では得られている。うつ病は、精神科疾患の中で最も罹患率が高く、WHO の報告によると米国では 50 歳以下の成人の disability の原因として top に挙げられている。このように社会的な損失も大きい疾患病態である。また、薬剤、心理療法などの複数の治療に対して抵抗性を持つ難治性うつ病患者は約 20% と報告されており、新しい治療法の開発が急務である。

本邦でもうつ病への DBS 導入の動きはあるものの実現していない。その理由として、うつ病に対する DBS 作用機序の不透明さ・科学的根拠の薄さが上げられる。これらの点を明らかにする必要があった。

2. 研究の目的

精神科疾患に対する DBS が本邦においても受け入れられるためには、なぜ DBS が精神神経疾患に対して効果があるのか、しっかりと証拠を提示する必要がある。本研究ではその目的のために、うつ病に対する DBS の作用機序・効果性を明らかにし、うつ病を発症する神経基盤の解明につなげる。すなわち、うつ病に関与する脳活動の解明と、最終的にうつ病に効果的な治療法を開発を目的とした。うつ病に対する DBS 治療法の科学的根拠を確立することで、難治性うつ病に対する効果的な治療方法を最終成果として得る。これにより患者の社会復帰を支え、社会の経済的負担を軽減することに貢献することを目指した。

3. 研究の方法

本研究では、実験動物としてうつ病モデルマウスを使用した。また、オプトジェネティクスをメインの研究手法として用いた。オプトジェネティクスは開発されて十余年ほどの、光により神経活動を操作できる革新的なツールであり、光反応性イオンチャネルを遺伝子工学的にニューロンに発現させて、ニューロン操作性を持たせることができる。この特徴により、神経刺激を行うことができ、かつ、神経回路選択的の刺激を行うことで、うつ病の神経回路基盤に関与する経路の同定も可能である。

4. 研究成果

本研究は、うつ病に関わる神経ネットワークの解明とうつ病の治療法開発を目的に行われた。うつ病モデルマウスの作成は、強制水泳試験を行うことで判定ができ、順調に行うことができた。また、抗うつ効果をもつ薬剤であるケタミン投与による行動変化の観察も実施できた。すなわち疾患モデルマウスの作成を達成した。オプトジェネティクスツールは、米国 MIT の共同研究者から最新のものを入手し、スクリーニングを行なった。その結果、実験での仕様に耐えうるツールの発見につながった。これらが本研究の成果として挙げられる。研究期間がコロナ禍にかかっており、研究機関間でのやりとり

での時間の消費が多く、かつ、研究代表者の2度の異動（部署間及び大学間）が重なり研究環境の再構築に時間を要した。本研究期間終了後も引き続き研究開発を継続していく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 吉田史章
2. 発表標題 光操作法を用いた神経精神疾患の新規治療法開発の要素技術
3. 学会等名 日本脳神経外科学会 第81回学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Fumiaki Yoshida
2. 発表標題 Potential of optogenetic neuromodulation treatment for stroke
3. 学会等名 Neuroscience 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔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
研究分担者	加藤 隆弘 (Kato Takahiro) (70546465)	九州大学・医学部・准教授 (17102)	

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
---------	---------

米国	マサチューセッツ工科大学			
----	--------------	--	--	--