

令和元年6月4日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10722

研究課題名(和文) 脳梗塞におけるうつ症状と神経新生

研究課題名(英文) Depression and Neurogenesis

研究代表者

安原 隆雄 (Yasuhara, Takao)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・講師

研究者番号：50457214

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：うつ病・うつ状態は、現代のストレス社会において大きな問題であり、メカニズムの解明や新しい治療法が望まれる。私たちはうつ病モデルラットを用いた研究で、次のことを明らかにした。1. うつ病様行動を示すWistar Kyoto ratでは、海馬における神経新生が減弱していた。2. うつ病様行動を示すWistar Kyoto ratに対して、側脳室内にカプセル化骨髄幹細胞移植を行うと、うつ病様行動の改善や神経新生の増強が認められた。3. 上記2の治療効果のメカニズムは、様々な神経栄養因子や成長因子がカプセル化細胞から分泌されることによると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今日確立されている治療法によっても難治のうつ病が存在し、新たな治療法が望まれている。本研究はうつ病と神経新生の関係を明らかにし、新たな治療ターゲットを示すだけでなく、うつ病に対する細胞治療の可能性を示している。また、治療効果を有する可能性のある栄養因子や成長因子も明らかになり、治療薬への発展も期待される。さらに、学術的に考えると、単なる骨髄幹細胞移植よりもカプセル化骨髄幹細胞移植の方が治療効果が高く、細胞治療の「ドラッグデリバリーシステム」としての可能性を示したものととも考えられる。

研究成果の概要(英文)：Recently, we are living in a stressful world. Depression is a big problem. The solution and new therapies for depression is awaited. In this study, we revealed following by the research using depression model rats.1. Neurogenesis in the hippocampus of Wistar Kyoto rats with depression-like behavior is declined.2. Intraventricular transplantation of encapsulated mesenchymal stem cells against Wistar Kyoto rats exerts therapeutic potentials with enhanced neurogenesis.3. The mechanisms underlying the therapeutic potentials contains secretions several trophic factors from the transplanted cells,

研究分野：外科系臨床医学 脳神経外科学

キーワード：うつ症状 神経新生 神経保護 脳梗塞

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

脳梗塞患者において、抑うつ状態を含め、精神状態の悪化を来することが知られている。一方、脳梗塞モデルラットの運動機能評価では、スコアが必ずしも脳梗塞体積と相関しないこともあり、個体ごとの意欲の関与も示唆される。研究開始時には、脳梗塞モデルラットを用いて、卒中後うつ病の病態を明らかにしたいと考えていた。

### 2. 研究の目的

研究開始時には、まず、脳梗塞モデルラットを用いて、運動機能ならびにうつ症状の評価を行い、脳梗塞部位・体積との関係性を明らかにし、脳血流と運動機能・うつ症状がどのように関係するかをSPECTによって明らかにしたり、細胞移植や電気刺激、リハビリテーションなどの治療介入が、どのようにうつ症状の改善に関わるのかを、神経新生増強効果に注目した上で、明らかにしたりすることを目的としていた。研究過程において、脳梗塞モデルのうつ病様症状を評価する難しさが明らかになり、まず、うつ病モデルラットであるWistar Kyoto ratを用いた研究にシフトし、うつ病と神経新生、細胞移植の治療効果を明らかにする方向へ向いて行った。

### 3. 研究の方法

研究開始時には、中大脳動脈一過性閉塞による脳梗塞モデルラットを作製し、運動機能とうつ病様行動を行動学的に確認し、脳血流の低下範囲・部位-うつ病様行動との関係性、脳梗塞の範囲・部位-うつ病様行動との関係性、運動機能評価-うつ病様行動との相関性、うつ病様行動-神経新生の関係性などを評価する予定であった。また、Wistar Kyoto ratの両側頸動脈結紮による低灌流モデル作製も行い、うつ病様行動の変化を調べた。しかし、研究成果の項に述べるが、様々な虚血モデル、および条件設定に関わらず、安定した実験データが得られなかった。そこで同時進行していた、うつ病モデルラットであるWistar Kyoto ratのうつ病様行動と神経新生の相関性、リチウムとセロトニン再吸収取り込み阻害剤を用いた治療効果と神経新生の関係性、そして、細胞移植のうつ病様行動と神経新生に与える影響を主たる検討項目として、研究を進めることになった。一方で、やはり脳梗塞後のうつ状態に関する研究は何としても実現したいと考え、Wistar ratを用いた中大脳動脈一過性閉塞による梗塞モデルを条件設定をかねながら、うつ病様行動をいかにして誘導するかも検討を続けている。

### 4. 研究成果

A. うつ病モデル動物としてWistar Kyoto ratと対照群としてWistar ratを用いて、神経新生とうつ病様行動の関係を明らかにした。うつ病様行動が顕著なWistar Kyoto ratでは海馬内の神経新生の程度が減弱していた。(Kin K, et al. Behavioral Brain Research 2017)。続いて、カプセル化細胞移植による、うつ病モデルラットに対する治療効果を示すこともできた。(Kin K, et al. Mol Psychiatry 2018) カプセル化骨髄幹細胞移植により、うつ病モデルラット脳内の神経新生が増幅され、うつ病様行動も改善を示した。そのメカニズムの一つとして、カプセル化細胞移植によって、脳内の神経栄養因子や成長因子濃度が上昇し、シグナルが活性化されたことも明らかにすることができた。うつ病モデル動物を用いた研究ではあるが、うつ状態-神経新生の関係および、その治療と作用機序について明らかにすることができたのは、大きな研究成果だと考えている。

B. 一方で、最も明らかにしたかった脳梗塞後うつ状態に関する研究では、予想以上に苦しい結果となった。うつ病モデルラットであるWistar Kyoto ratに一過性中大脳動脈閉塞による脳梗塞を誘導すると、Wistar Kyoto ratの虚血耐性により、脳梗塞が生じる部位や梗塞面積にかなりばらつきが生じ、中大脳動脈閉塞時間を当初予定していた90分から、240分まで様々な条件で実施したが、脳梗塞が生じれば大変大きなものになってしまう、致死的な梗塞巣になってしまう、あるいは、脳梗塞はできるが、一定した部位に脳梗塞が生じないなどの問題が生じた。また、Wistar Kyoto ratの両側頸動脈閉塞(一過性・永続性)による低還流モデルを作製し、うつ病様行動の変化を確認しようと試みた。しかし、Wistar Kyoto ratには、もともとのうつ病様行動もあるため、有意なうつ病様行動の悪化を確認できなかった。Wistar ratに対する中大脳動脈一過性閉塞を用いて本研究を継続しているが、まだ、なかなか安定した「脳梗塞後うつ状態」を評価できる状況までたどり着けなかった。

### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 17件）

1. 中枢神経系疾患における神経新生とうつ病様症状—細胞移植、電気刺激、リハビリテーションによる治療— 金 恭平、安原隆雄、伊達 勲 *Medical Science Digest (MSD)* 45(3) 132-135 2019 査読有
2. Cell encapsulation enhances antidepressant effect of the mesenchymal stem cells and counteracts depressive-like behavior of treatment-resistant depressed rats. Kin K, Yasuhara T, Kameda M, Tomita Y, Umakoshi M, Kuwahara K, Kin I, Kidani N, Morimoto J, Okazaki M, Sasaki T, Tajiri N, Borlongan CV, Date I. *Mol Psychiatry*. 2018 Aug 14. doi: 10.1038/s41380-018-0208-0. [Epub ahead of print] 査読有
3. Characteristics and prognostic factors of Parkinson's disease patients with abnormal postures subjected to subthalamic nucleus deep brain stimulation. Okazaki M, Sasaki T, Yasuhara T, Kameda M, Agari T, Kin I, Kuwahara K, Morimoto J, Kin K, Umakoshi M, Tomita Y, Borlongan CV, Date I. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Dec;57:44-49. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.07.014. Epub 2018 Jul 25. 査読有
4. Spinal Extradural arachnoid cyst: Significance of intrathecal infusion after fistula closure Umakoshi M, Yasuhara T, Toyoshima A, Sasada S, Kusumegi A, Morimoto J, Kin K, Tomita Y, Date I, *Acta Medica Okayama*, 72(1), 73-76, 2018 doi: 10.18926/AMO/55666. 査読有
5. Electrical stimulation enhances migratory ability of transplanted bone marrow stromal cells in a rodent ischemic stroke model Morimoto J, Yasuhara T, Kameda M, Umakoshi M, Kin I, Kuwahara K, Kin K, Okazaki M, Takeuchi H, Sasaki T, Toyoshima A, Tajiri N, Agari T, Borlongan CV, Date I *Cellular Physiology and Biochemistry* 46(1): 57-68, 2018 doi: 10.1159/000488409. Epub 2018 Mar 20. 査読有
6. Long-term potentiation enhances neuronal differentiation in the chronic hypoperfusion model of rats Takeuchi H, Kameda M, Yasuhara T, Sasaki T, Toyoshima A, Morimoto J, Kin K, Okazaki M, Umakoshi M, Kin I, Kuwahara K, Tomita Y, Date I *Frontiers in Aging Neuroscience* Feb 15;10:29: DOI: 10.3389/fnagi.2018.00029, 2018 査読有
7. 神経保護と再生に対するリハビリテーションの効果 安原隆雄、伊達 勲 *総合リハビリテーション* 46(11) 1029-1032 2018 査読有
8. 高齢者パーキンソン病に対する脳深部刺激療法—review— 佐々木達也、安原隆雄、亀田雅博、上利 崇、伊達 勲 *Geriatric Neurosurgery* 30: 47-51, 2018 査読有
9. Hippocampal neurogenesis of Wistar Kyoto rats is congenitally impaired and correlated with stress resistance Kin K, Yasuhara T, Kameda M, Agari T, Sasaki T, Morimoto J, Okazaki M, Umakoshi M, Kuwahara K, Kin I, Tajiri N, Date I *Behavioural Brain Research* 329: 148-156, 2017 doi: 10.1016/j.bbr.2017.04.046. 査読有
10. Efficacy of fiber tractography in the stereotactic surgery of the thalamus for patients with essential tremor Sasada S, Agari T, Sasaki T, Kondo A, Shinko A, Wakamori T, Okazaki M, Kin I, Kuwahara K, Kameda M, Yasuhara T, Date I *Neurologica medico-chirurgica (Tokyo)* 57(8): 392-401, 2017 doi: 10.2176/nmc.oa.2016-0277. 査読有
11. Mesenchymal stem cell therapy for ischemic stroke Toyoshima A, Yasuhara T, Date I *Acta Medica Okayama* 71(4): 263-268, 2017 DOI:10.18926/AMO/55302 査読有
12. Translating regenerative medicine techniques for the treatment of epilepsy Yasuhara T, Date I, Liska GL, Kaneko Y, Vale FL *Brain Circulation* 3(3): 156-162, 2017 査読有
13. パーキンソン病と再生医療 安原隆雄、田尻直輝、伊達 勲 *総合リハビリテーション* 45(1): 21-26, 2017 査読有
14. 脊髄刺激療法における外科的電極留置術の有用性 金 恭平、上利 崇、安原隆雄、佐々木達也、豊嶋敦彦、守本 純、岡崎三保子、伊達 勲 *脊髄外科* 31(1): 53-58, 2017 査読有
15. リハビリテーションが神経保護・神経新生を増幅する 安原隆雄、亀田雅博、菱川朋人、伊

- 達 勲 脳卒中 39(5): 396-399, 2017 査読有
16. リハビリテーションは神経保護・神経新生に影響を与える 安原隆雄、田尻直輝、亀田雅博、大熊 佑、守本 純、金 恭平、馬越通有、伊達 勲 神経外傷 40(1): 63-65, 2017 査読有
  17. 視床下核刺激療法がパーキンソン病の認知機能に及ぼす影響 若森孝彰、上利 崇、佐々木達也、岡崎三保子、金 一徹、桑原 研、安原隆雄、伊達 勲 機能的脳神経外科 55: 50-54, 2016 査読有

[学会発表] (計 22 件)

1. 安原隆雄、亀田雅博、佐々木達也、守本 純、金 恭平、馬越通有、富田陽介、河内 哲、金 一徹、桑原 研、細本 翔、伊達 勲 慢性期頭部外傷患者に対する細胞移植治療の治験参加経験 (シンポジウム) 第 42 回日本脳神経外傷学会淡路 2019.03
2. 桑原 研、佐々木達也、細本 翔、金 一徹、岡崎三保子、河内 哲、富田陽介、馬越通有、金 恭平、守本 純、亀田雅博、安原隆雄、伊達 勲 パーキンソン病モデルラットに対する脊髄電気刺激療法—刺激時間による神経保護効果の比較検討— (一社) 日本脳神経外科学会第 77 回学術総会: JNS 2018 仙台 2018.10
3. 金 恭平、安原隆雄、亀田雅博、河内 哲、細本 翔、富田陽介、馬越通有、木谷尚哉、桑原 研、金 一徹、守本 純、岡崎三保子、佐々木達也、伊達 勲 難治性うつ病モデルラットへのカプセル化間葉系幹細胞移植による脳内微小環境の変化 (一社) 日本脳神経外科学会第 77 回学術総会: JNS 2018 仙台 2018.10
4. 桑原 研、佐々木達也、細本 翔、金 一徹、岡崎三保子、河内 哲、富田陽介、馬越通有、金 恭平、守本 純、亀田雅博、安原隆雄、伊達 勲 パーキンソン病モデルラットに対する脊髄電気刺激療法—刺激時間による神経保護効果の比較検討— 第 19 回日本分子脳神経外科学会 大阪 2018.08
5. 安原隆雄、亀田雅博、佐々木達也、守本 純、金 恭平、馬越通有、富田陽介、伊達 勲 脊髄電気刺激は脳の再生を促すか?—パーキンソン病の再生医療— 第 33 回日本脊髄外科学会 奈良 2018.06
6. 安原隆雄、黒住和彦、亀田雅博、菱川朋人、大野充昭、武田吉正、小見山高明、大杉博幸、大塚愛二、伊達 勲 微小脳神経外科解剖をリアルに理解する—臨床応用解剖の意義—第 32 回日本微小脳神経外科解剖研究会 高松 2018.04
7. 第 17 回日本再生医療学会総会, 横浜, 2018.03, 脳卒中後うつ病モデルとしての Wistar Kyoto rat の意義, 馬越通有、安原隆雄、金 恭平、亀田雅博、富田陽介、金 一徹、桑原 研、守本 純、岡崎三保子、佐々木達也、田尻直輝、伊達 勲
8. 第 17 回日本再生医療学会総会, 横浜, 2018.03, 難治性うつ病モデルラットに対するカプセル化間葉系幹細胞移植の有効性, 金 恭平、安原隆雄、富田陽介、馬越通有、桑原 研、金 一徹、守本 純、岡崎三保子、佐々木達也、亀田雅博、田尻直輝、伊達 勲
9. 第 43 回日本脳卒中学会学術集会: STROKE 2018, 福岡, 2018.03, 慢性低還流モデルラットに対する Long-term potentiation (LPT) のもつ神経新生効果, 亀田雅博、竹内勇人、富田陽介、桑原 研、安原隆雄、伊達 勲
10. NEUROSCIENCE 2017: Society for Neuroscience 47th Annual Meeting, Washington DC, U.S.A., 2017.11, Intracerebral transplantation of mesenchymal stem cells in Wistar Kyoto rat as an animal model of depression, Kin K, Yasuhara T, Tomita Y, Umakoshi M, Kuwahara K, Kin I, Morimoto J, Okazaki M, Sasaki T, Kameda M, Tajiri N, Date I
11. (一社) 日本脳神経外科学会第 76 回学術総会, 名古屋, 2017.10, 電気刺激による移植骨髄間質細胞の遊走能への影響—脳梗塞モデルラットを用いた検討—, 守本 純、安原隆雄、亀田雅博、富田陽介、馬越通有、金 一徹、桑原 研、金 恭平、岡崎三保子、佐々木達也、田尻直輝、伊達 勲
12. (一社) 日本脳神経外科学会第 76 回学術総会, 名古屋, 2017.10, うつ病モデルラットに対するカプセル化間葉系幹細胞移植の有効性, 金 恭平、安原隆雄、富田陽介、馬越通有、桑原 研、金 一徹、守本 純、岡崎三保子、佐々木達也、亀田雅博、田尻直輝、伊達 勲
13. 第 39 回日本生物学的精神医学会・第 47 回日本神経精神薬理学会 (合同年会 2017 SAPPORO), 札幌, 2017.09, Wistar Kyoto rat における海馬神経新生と行動テストの相関性, 馬越通有、安原隆雄、富田陽介、金 恭平、守本 純、佐々木達也、亀田雅博、田尻直輝、伊達 勲

14. 第 18 回日本分子脳神経外科学会, 甲府, 2017. 08, うつ病モデルラットに対するカプセル化間葉系幹細胞移植の有効性, 金 恭平、安原隆雄、富田陽介、馬越通有、桑原 研、金 一徹、守本 純、岡崎三保子、佐々木達也、亀田雅博、田尻直輝、伊達 勲
15. The 8th Annual Meeting of Asia Spine, Osaka, Japan, 2017. 06, Surgery for spinal hemangioblastoma, Yasuhara T, Miyoshi Y, Kusumegi A, Tomita Y, Umakoshi M, Kin K, Morimoto J, Toyoshima A, Sasada S, Date I
16. 第 42 回日本脳卒中学会学術集会: STROKE 2017, 大阪, 2017. 03 電気刺激による移植骨髄間質細胞の遊走能への影響—脳梗塞モデルラットを用いた検討— 守本 純、安原隆雄、亀田雅博、馬越通有、金 恭平、岡崎三保子、佐々木達也、豊嶋敦彦、上利 崇、伊達 勲
17. 第 16 回日本再生医療学会総会, 仙台, 2017. 03 うつ病モデルとしての Wistar-Kyoto rat における神経新生 金 恭平、安原隆雄、亀田雅博、田尻直輝、守本 純、馬越通有、伊達 勲
18. 第 16 回日本再生医療学会総会, 仙台, 2017. 03 Long-term potentiation (LTP) は慢性低灌流モデルラットにおける神経新生を促進させる 亀田雅博、竹内勇人、安原隆雄、田尻直輝、守本 純、金 恭平、馬越通有、伊達 勲
19. 第 16 回日本再生医療学会総会, 仙台, 2017. 03 中枢神経系疾患におけるリハビリテーション研究—再生医療の観点から— 安原隆雄、田尻直輝、亀田雅博、守本 純、金 恭平、馬越通有、伊達 勲
20. (一社) 日本脳神経外科学会第 75 回学術総会, 福岡, 2016. 09 電気刺激は移植骨髄間質細胞の遊走能を増強する—脳梗塞モデルラットを用いた検討— 守本 純、安原隆雄、亀田雅博、馬越通有、金 恭平、岡崎三保子、竹内勇人、佐々木達也、豊嶋敦彦、田尻直輝、上利 崇、伊達 勲
21. (一社) 日本脳神経外科学会第 75 回学術総会, 福岡, 2016. 09 Long-term potentiation は慢性低灌流モデルラットにおける神経新生を促進させる 竹内勇人、亀田雅博、安原隆雄、馬越通有、金 一徹、桑原 研、金 恭平、岡崎三保子、守本 純、佐々木達也、豊嶋敦彦、上利 崇、伊達 勲
22. 第 17 回日本分子脳神経外科学会, 東京, 2016. 08 電気刺激は移植骨髄間質細胞の遊走能を増強する—脳梗塞モデルラットを用いた検討— 守本 純、安原隆雄、亀田雅博、馬越通有、金 恭平、岡崎三保子、竹内勇人、佐々木達也、豊嶋敦彦、田尻直輝、上利 崇、伊達 勲

[図書] (計 1 件)

1. パーキンソン病における治療の現状と再生医療等製品ニーズ—臓器・器官、疾病ごとの治療・製品ニーズの把握と製品開発— 安原隆雄、伊達 勲 再生医療の開発戦略と最新研究事例集 技術情報協会 編集 技術情報協会 東京 2019 74-80 ISBN: 978-4-86104-737-4 総ページ数 420p

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名: 市川 智継  
 ローマ字氏名: (ICHIKAWA, Tomotsugu)  
 所属研究機関名: 岡山大学  
 部局名: 医歯薬学総合研究科  
 職名: 准教授  
 研究者番号 (8 桁): 10362964

研究分担者氏名: 黒住 和彦  
 ローマ字氏名: (KUROZUMI, Kazuhiko)  
 所属研究機関名: 岡山大学  
 部局名: 医歯薬学総合研究科  
 職名: 准教授  
 研究者番号 (8 桁): 20509608

研究分担者氏名： 上利 崇  
ローマ字氏名：(AGARI, Takashi)  
所属研究機関名：岡山大学  
部局名：大学病院  
職名：助教  
研究者番号 (8 桁)：60423290

研究分担者氏名： 菱川 朋人  
ローマ字氏名：(HISHIKAWA, Tomohito)  
所属研究機関名：岡山大学  
部局名：大学病院  
職名：講師  
研究者番号 (8 桁)：60509610

研究分担者氏名： 亀田 雅博  
ローマ字氏名：(KAMEDA, Masahiro)  
所属研究機関名：岡山大学  
部局名：医歯薬学総合研究科  
職名：助教  
研究者番号 (8 桁)：50586427

研究分担者氏名： 道上 宏之  
ローマ字氏名：(MICHIE, Hiroyuki)  
所属研究機関名：岡山大学  
部局名：中性子医療研究センター  
職名：准教授  
研究者番号 (8 桁)：20572499

以上

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。