

令和元年6月13日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10208

研究課題名(和文) 社会的孤立の負荷期間延長は、うつ状態の増悪ではなく、躁状態を引き起こすか？

研究課題名(英文) Will the extension of the duration of social isolation not induce the aggravation of the depressive state, but induce the manic state?

研究代表者

小俣 直人 (Omata, Naoto)

福井大学・学術研究院医学系部門・客員教授

研究者番号：30334832

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)：ラットに社会的孤立(Social Isolation, SI)を3週間負荷するとうつ様行動や不安様行動が出現したが、負荷期間を8週間まで延長すると、これらの行動はかえって減弱した。また、これらの行動変化はリチウム投与により正常化した。神経可塑性に関連するタンパク発現の変化はSI負荷3週間後で認められ、SI負荷8週間後には更に顕著となったが、いずれもリチウム投与により回復した。以上より、SIの負荷期間が長くなるにつれて神経可塑性の障害が重篤となり、うつ状態を経て躁状態を呈すること、また、リチウムは神経可塑性を回復させることにより、うつや躁に対する治療効果を発揮していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

あるストレスに持続的に暴露されると、神経可塑性の障害が重篤化していくのに伴い、うつ状態から躁状態に移行する可能性が示唆された。このことから、躁は神経可塑性の障害がうつ以上に進行した状態ということになる。本研究により、気分障害の新たな病態仮説が示すことが出来た。従来の創薬の基盤でもあるモノアミン仮説とは異なる仮説であり、今後は新たな創薬に繋がっていく可能性がある。また、精神病理学的な立場からは、躁の方がうつよりも深い階層に位置するとも論じられている。本研究は、この立場の生物学的な基盤を示したとも考えられ、従って、本研究は生物学的精神医学と精神病理学との架け橋となっていくことが期待される。

研究成果の概要(英文)：The loading of social isolation (SI) for 3 weeks to rats induced depressive-like or anxiety-related behavior, but the extension of the duration of SI to 8 weeks decreased (not increased) these behavioral changes. Furthermore, these behavioral changes were normalized by lithium administration. The changes of the expression of neuronal plasticity-related proteins were observed after the loading of SI for 3 weeks, and these changes became clearer after the loading of SI for 8 weeks. From these results, it was suggested that the damage of neuronal plasticity become more severe as the duration of the loading of SI is extended, and depressive state followed by manic state appears. Lithium might exert its clinical effect against depressive and manic states by the improvement of neuronal plasticity.

研究分野：気分障害

キーワード：社会的孤立 短期間 長期間 うつ様行動 不安様行動 リチウム 神経可塑性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

社会的孤立 (Social Isolation, SI) は、様々な精神疾患、特にうつ病を引き起こす深刻な社会問題である。一方で、幼少期から始まり長期にわたる SI により、暴力性や攻撃性が増すことも指摘されている。従って、生活環境上のストレスの長期化は、単にうつ状態を悪化させるのではなく、他のタイプの症状を引き起こす可能性がある。

我々の研究グループはこれまでに、実験動物に対する SI や、栄養上のストレスである亜鉛欠乏が情動に与える影響を検討してきた。それぞれのストレスを単独で負荷すると、うつ様状態の出現が観察された。しかし、両者を同時に負荷してストレスを増大させると、これらはかえって減弱して躁様状態とも考えられる行動を呈した。従って、SI の負荷期間を延長させてストレスを増大させた場合でも、うつ様状態を経て躁様状態を呈するのかもしれない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、幼少期から開始された短期間あるいは長期間の SI が情動に与える影響、さらにはこれらに対するリチウム (双極性障害の治療に用いられる、最も代表的な気分安定薬の一つ) の効果を、実験動物を用いて評価することである。またこれまでに、気分障害の病態としてノルエピネフリン (Norepinephrine, NE) 神経系などの神経伝達機能の障害や、神経可塑性の障害の関与が指摘されている。そこで、上述の情動変化やリチウムの効果発現の機序を解明するために、NE 神経系の機能の評価や神経可塑性に関連する蛋白発現の評価も行っていく。

3. 研究の方法

(1) 社会的孤立の負荷

3 週齢のラットを搬入し、グループ飼育 (通常飼育、コントロール群) および個別飼育 (SI 群) を開始する。飼育期間は 3 週間および 8 週間とする。リチウム投与は、SI 負荷が終了する 2 週間前より飲料水を通常水からリチウム含有水に切り替えることで行う。

(2) 情動に関する行動解析

うつ様行動に関する解析

各期間の飼育終了後、実験動物に対して強制水泳試験を行う。実験動物を深い水槽に 5 分間入れ、水面上に動かないで浮いている時間 (無動時間) の延長をうつ様行動の指標とする。

不安様行動に関する解析

各期間の飼育終了後、実験動物に対して高架式十字迷路試験を行う。床面より高い位置で壁に囲まれた走路 (クローズドアーム) と壁のない走路 (オープンアーム) とで構成された高架式の十字迷路に実験動物を 5 分間置く。オープンアーム滞在時間の割合 (%オープン) の短縮を不安増強の指標とする。

(3) 中枢 NE 神経系の変化の評価

NE 代謝産物の血中濃度測定による中枢 NE 神経系の活動性の評価

各期間の飼育終了後、実験動物それぞれより血液サンプルを採取し、中枢 NE 神経系の活動性を反映する NE 代謝産物である 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) の濃度を測定する

NE トランスポーター発現の定量

福井大学高エネルギー医学研究センターで合成された新規 NE トランスポーター (NE transporter, NET) 放射性リガンド ((S,S)-2-($-$ (2-[^{77}Br]bromophenoxy)benzyl)morpholine, (SS)-[^{77}Br]BPBM) を用いて、オートラジオグラフィ法にて脳内 NET の発現を定量する。

(4) 神経可塑性の変化の評価

神経可塑性に関連するタンパクの前頭葉皮質および海馬における発現を、ウェスタンブロッティング法を用いて評価する。標的蛋白は、brain-derived neurotrophic factor (BDNF)、phospho-cyclic adenosine monophosphate (cAMP) responsive element binding protein (pCREB)、post-synaptic density 95 (PSD95)、および phospho-glycogen synthase kinase-3 (pGSK-3) とする。

4. 研究成果

(1) 情動に関する行動解析

強制水泳試験では、SI を 3 週間負荷すると無動時間はコントロール群より有意に長くなったが (図 1a)、SI 負荷を 8 週間まで延長すると、無動時間はコントロール群より有意に短くなった (図 1b)。高架式十字迷路試験では、SI を 3 週間負荷しても %オープン はコントロール群との間に有意な差は認められなかったが (図 2a)、SI 負荷を 8 週間まで延長すると、%オープン はコントロール群より有意に高くなった (図 2b)。

次に、これらの行動変化に対するリチウムの効果を検討した。リチウムを投与すると、SI を 3 週間あるいは 8 週間負荷した際に観察された上記の行動変化は、いずれもコントロール群との間に有意な差は認められなくなった (図 1、図 2)。

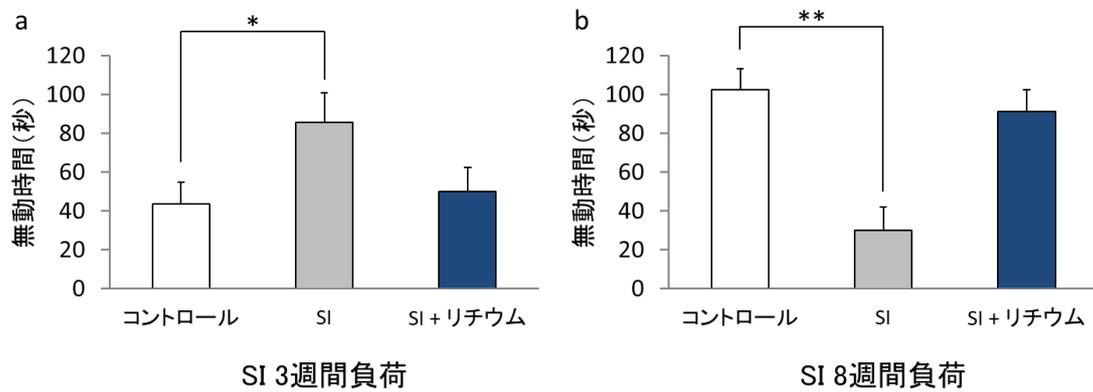


図 1 強制水泳試験

*P <0.05, **P <0.01

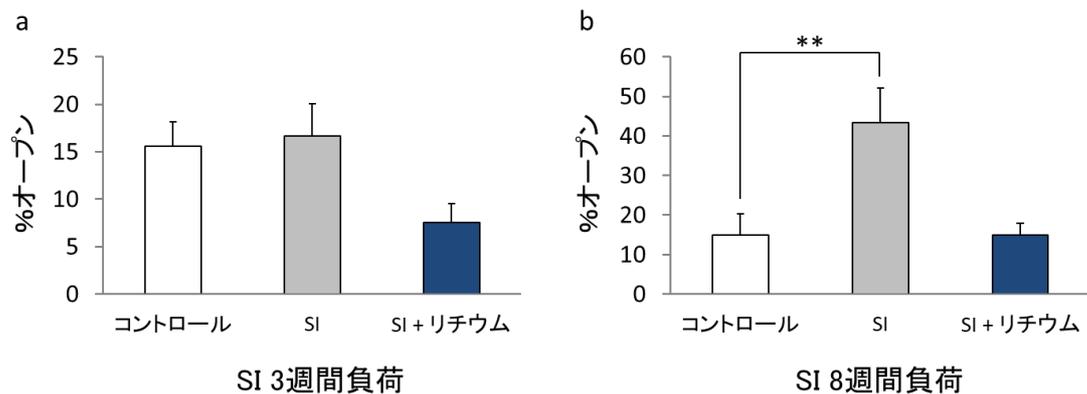


図 2 高架式十字迷路試験

**P <0.01

(2) 中枢 NE 神経系の変化の評価

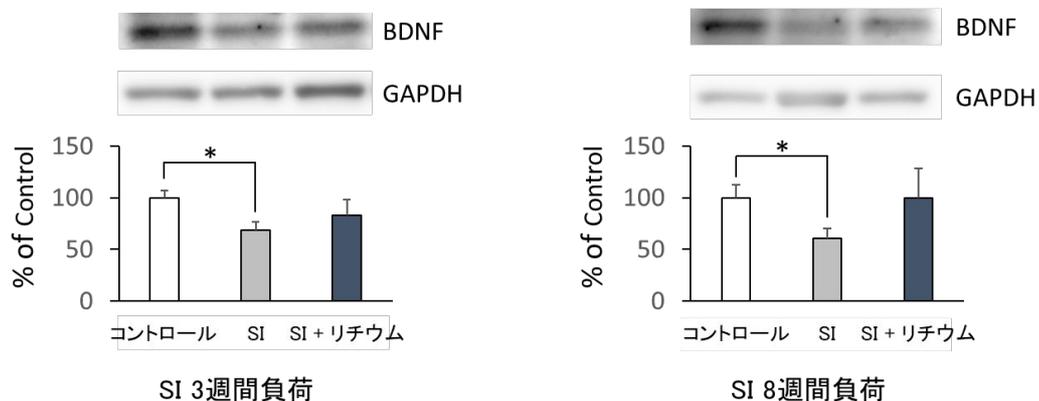
SI を 3 週間あるいは 8 週間負荷した後の血中 MHPG 濃度および脳内 NET 発現は、いずれもコントロール群との間に有意な差は認められなかった。

(3) 神経可塑性の変化の評価

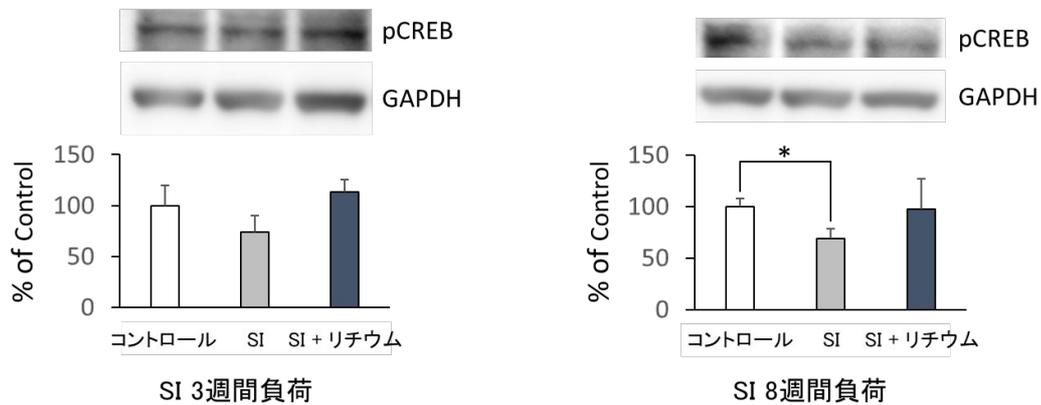
海馬では、SI を 3 週間負荷するとコントロール群と比べて BDNF の発現が有意に低下しており (図 3a)、SI 負荷を 8 週間まで延長すると、コントロール群と比べて BDNF に加えて pCREB の発現も有意に低下し (図 3a、図 3b)、pGSK-3 の発現は有意に上昇した (図 3c)。また前頭葉皮質では、SI 負荷を 8 週間まで延長すると、コントロール群と比べて PSD95 の発現が有意に低下した (図 3d)。

次に、これらのタンパク発現変化に対するリチウムの効果を検討した。リチウムを投与すると、SI を 3 週間あるいは 8 週間負荷した際に観察された上記のタンパク発現の変化は、いずれもコントロール群との間に有意な差は認められなくなった (図 3a~d)。

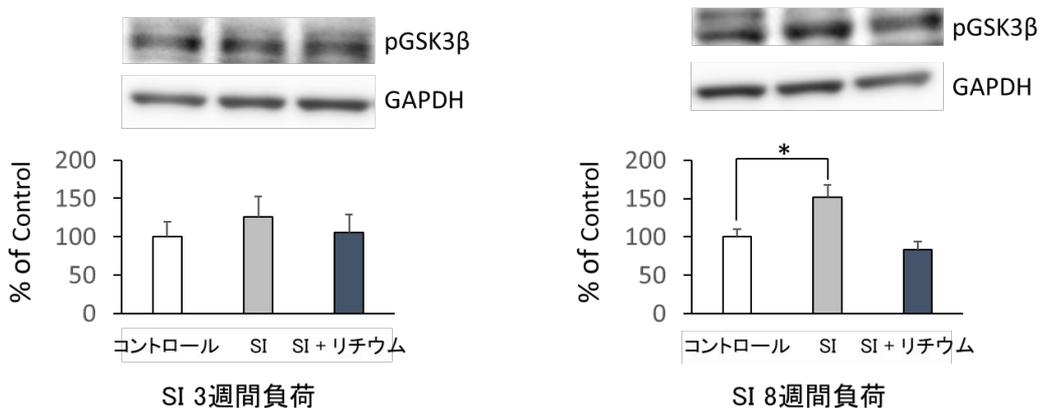
a. BDNF (海馬)



b. pCREB(海馬)



c. pGSK-3β(海馬)



d. PSD95(前頭葉皮質)

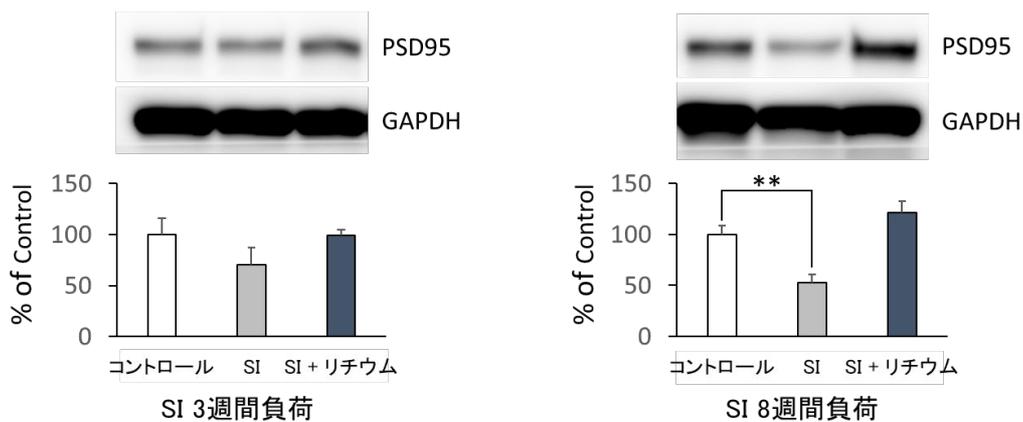


図3 ウェスタンブロッティング

GAPDH; Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase、ローディングコントロール
 % of Control; GAPDHで補正された標的タンパク発現の、コントロール群に対する割合
 *P < 0.05, **P < 0.01

(4) 考察

SIを3週間負荷するとうつ様行動が出現したが、SIの負荷期間を8週間まで延長すると、うつ様行動や不安様行動はかえって減弱した。また、これらの行動変化は最も代表的な気分安定薬であるリチウムにより消失した。従って、SIを3週間負荷するとうつ様状態を呈するが、SIの負荷期間を8週間まで延長すると躁様状態を呈することが示唆された。

これまでの報告から、BDNF、pCREBやPSD95は神経可塑性の維持に重要であること、逆にpGSK-3は神経可塑性を障害することが報告されている。SIを3週間負荷すると、神経可塑性の維持に関連したタンパクの発現が低下し、この変化はSIの負荷期間を8週間まで延長することで更に顕著となった。また、SIの負荷期間を8週間まで延長すると、神経可塑性を障害するタンパクの発現上昇も認められた。更に、これらのタンパク発現の変化はリチウムにより消失

した。従って、リチウムは神経可塑性を向上させることで、うつや躁に対する治療効果を発揮している可能性が示唆された。

一方で、SI を 3 週間あるいは 8 週間負荷しても血中 MHPG 濃度および脳内 NET 発現に変化は見られなかったことから、上述の SI による行動変化に対して、NE 神経系の関与は乏しいのかもしれない。

以上より、生活環境上のストレス増大に伴い神経可塑性の障害が進行し、うつ状態を経て躁状態に至ること、リチウムは神経可塑性を維持することで、うつ状態にも躁状態にも治療効果を発揮する可能性があることが示唆された。

(5) その後の研究

本研究課題で計画していた実験は以上であるが、研究は当初の予定よりスムーズに遂行された。そこで我々の研究グループは今後に向けて、内因性精神疾患に関する新たな病態仮説の立脚に着手した。内因性精神疾患とは、うつ状態や躁状態といった気分変動を呈する気分障害と、幻覚妄想状態を呈する統合失調症を指す。本研究やこれまでの他の研究から、うつ状態や躁状態に神経可塑性の障害が関与することが示唆されてきた。一方近年、神経可塑性の障害は、幻覚妄想状態においても関与することが報告され、さらにこの障害は、幻覚妄想状態の方がうつ状態や躁状態よりも重篤である可能性が示唆されるようになった。そこで我々の研究グループは、神経可塑性の障害の重篤化に伴いうつ状態を経て躁状態を呈する、そして障害が更に重篤となると幻覚妄想状態に至る、という仮説を立脚した。

内因性精神疾患は、臨床症状の表面的な違いはあるものの、本質的には同一の疾患であるという単一精神病論があり、さらに統合失調症の方が気分障害よりも深い階層に位置すると論じられている。もし、神経可塑性の障害に伴い精神病理学的な階層が深まっていくのであれば、我々の今後の研究は、生物学的精神医学と精神病理学との架け橋となって行くことも期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

Mizuno T, Matsumoto H, Mita K, Kogauchi S, Kiyono Y, Kosaka H, Omata N. Psychosis is an extension of mood swings from the perspective of neuronal plasticity impairments. Med Hypotheses. 査読有. 2019 Mar;124:37-39. doi: 10.1016/j.mehy.2019.02.001.

Omata N, Mizuno T, Matsumoto H, Mitsuya H, Mita K, Kiyono Y, Wada Y. Mania is an extension of depression from the perspective of neuronal plasticity - Evaluation of our hypothesis through the affective spectrum. Med Hypotheses. 査読有. 2017 May;102:87-88. doi: 10.1016/j.mehy.2017.03.018.

〔学会発表〕(計3件)

水野智之、小俣直人、松本日和、三田香代、小垣内咲子、清野泰、小坂浩隆：福井大学精神医学講座の「気分障害モデル動物における中枢神経系の神経可塑性および酸化ストレスの定量評価研究」。第115回日本精神神経学会学術総会，2019年6月，新潟

小俣直人、水野智之、松本日和、三田香代、和田有司：精神疾患における化学的不均衡仮説への疑問。第36回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会。2017年10月27日，東京

松本日和、小俣直人、水野智之、三田香代、三屋博宣、和田有司：社会的孤立の負荷期間延長による情動変化に対するリチウムの効果。第3回西日本生物学的精神医学研究会，2016年9月，大阪

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://seisin.med.lab.u-fukui.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：清野 泰

ローマ字氏名：(KIYONO, yasushi)

所属研究機関名：福井大学
部局名：高エネルギー医学研究センター
職名：教授
研究者番号（8桁）：50305603

(2)研究協力者

研究協力者氏名：水野 智之
ローマ字氏名：(MIZUNO, tomoyuki)

研究協力者氏名：松本 日和
ローマ字氏名：(MATSUMOTO, hiyori)

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。