

[別紙2]

審査の結果の要旨

氏名 阿部 麗実

ヒトのうつ病患者では、前頭皮質の一部である腹内側前頭皮質 (ventromedial prefrontal cortex; vmPFC) に異常な神経活動が認められる。うつ病は様々な要因で発症し、症状も多様であるが、vmPFCの活動異常は共通しており、近年、治療ターゲットやバイオマーカーとして注目を集めている。しかし、vmPFCの神経活動特性や、この特性が病態時にどのような変化を示すかは未解明である。この原因として、ヒト vmPFC が脳の深部にあり、非侵襲的な手法では電極がアクセスできないことが挙げられる。そのため fMRI を用いた領域全体の脳血流変化の観察が主流であり、脳波などの電気的な活動異常までは検証できない。一方、神経活動の検討が可能ながげっ歯目にも、ヒト vmPFC と相同な領域とされる下辺縁皮質 (Infralimbic cortex; IL) が存在する。しかし、げっ歯目の前頭皮質に関する従来の研究では、その領域の狭さから前頭皮質の各亜領域を区別していないことが多く、ヒトを対象とした研究に対応付けることが難しい。そこで阿部は、げっ歯目前頭皮質の亜領域を区別し、IL の電気生理学的特性を明らかにした上で、うつ様行動を示す動物において、IL の神経活動がどのように変化するのか調べた。

前頭皮質の亜領域を区別した神経活動の検証を可能にするため、複数領域から同時に記録可能な複数領域同時記録電極を独自に設計した。これをマウス背内側前頭皮質、IL、前帯状皮質に刺入することで、各領域の発火活動と、局所的な細胞集団の活動を反映する局所場電位を記録することに成功した。その結果、IL に限局して断続的に発生する、20–40 Hz の局所場電位の一過的な強度上昇を見出した。以下、これを「20–40 Hz イベント」と表記する。次に、20–40 Hz イベント発生時の IL の神経細胞の発火を調べると、イベント発生に伴い特定のタイミングで発火頻度を低下させる細胞がみられた。このような特性を示す細胞は、今回解析に用いた IL の全神経細胞のうち、約 47 % を占めた。これは、IL の特定の神経細胞集団の活動が、20–40 Hz イベントに含まれることを意味する。今回新たに見出した IL における 20–40 Hz イベントは、基礎的に重要な発見であり、これを IL の神経活動のマーカーの一つとして用いることが可能である。

次に、うつ様行動を示す動物の IL の神経活動を検証した。本研究では、ヒトのうつ病をよく模倣する動物モデルとされている、社会的敗北ストレスを用いた。このモデルでは、ストレス負荷マウスに攻撃マウスからの攻撃を 10 日間与えることで、うつ様行動の一つである社会的回避行動を誘発させることができる。うつ様行動を示すマウス (ストレス群) の選別は、ストレス負荷終了後の社会的行動試験 (Social interaction test; SI test 1 回目) で行った。選別には、SI 比を用いた。SI 比は、空間に攻撃マウスがいない No Target トライアル中のインタラクションゾーン滞在時間に対する、攻撃マウスが網の中にいる Target トライアル中のインタラクションゾーン滞在時間の比として定義される。一般に、コントロールマウスは他のマウスに興味を示すため、Target トライアルでインタラクションゾーン滞在時間が上昇するのに対し (SI 比 ≥ 1)、ストレス群では攻撃マウスを避けるため減少する (SI 比 < 1)。うつ様行動時の神経活動の検証を実現するためには、ストレス負荷終了後に複数領域同時記録電極の埋め込み手術や

術後の回復期間を設ける必要があった。ストレス群における SI 比の減少は、SI test 1 回目から 10 日以上経過しても維持されることから、本ストレスモデルが使用可能であることを示した。

うつ病に関する過去の知見では、前頭皮質の神経細胞のスパインや樹状突起数の減少といった、シナプス入力部位での形態異常が報告されている。しかし、それらの形態異常が、発火パターンなどの生理活動に与える影響は明らかではなかった。そこで、ストレス負荷後のマウスに複数領域同時記録電極を埋め込み、IL の神経細胞の発火活動を調べた。その結果、ストレス群では、SI test (Target トライアル) 中に、発火率の有意な減少が確認された。この結果は、前頭皮質の神経細胞の形態萎縮という、過去の形態学的知見と矛盾しない。

動物がうつ様行動を示す際の IL の神経活動をさらに詳細に調べるため、SI test 時の局所場電位の強度変化を検証した。その結果、ストレス群の Target トライアルにおいて、3–6 Hz 帯域の強度の有意な上昇と、20–40 Hz 帯域の強度の有意な減少が確認された。これら 2 つの周波数帯域の強度変化は、社会的回避行動の程度と有意に相関した。また、IL に特徴的な 20–40 Hz イベント発生頻度も、ストレス群において有意に低下していた。同様の解析を背内側前頭皮質、前帯状皮質でも行った。その結果、背内側前頭皮質では 3–6 Hz 帯域の強度上昇のみがみられた。一方、前帯状皮質ではどちらの帯域においても有意な強度変化は認められなかった。IL と背内側前頭皮質は、扁桃体と互いに投射を持ち、恐怖記憶に関わることで、この時 3–6 Hz 帯域での同期活動が生じることが知られている。今回、IL と背内側前頭皮質でともに観察された 3–6 Hz 帯域の有意な上昇も、不安や恐怖といった負の情動に関連した情報伝達に寄与していることが示唆される。一方、IL 特異的な 20–40 Hz 帯域の強度減少は、IL に特徴的な投射領域への情報伝達が減弱していることを示唆しており、興味や抗不安といったマウスの内的な状態に関する情報伝達に寄与する可能性が考えられる。

ケタミンは近年、即効性のある抗うつ薬として注目されている。そこで、ケタミンが、うつ様行動の改善と、IL の 2 つの周波数帯域の局所場電位の異常をレスキューするか検証した。その結果、ケタミン処置によって、社会的回避行動が低下し、SI 比が増加した。この時の Target トライアルの局所場電位を調べると、3–6 Hz 帯域の強度上昇は、ケタミン処置によって抑制される傾向がみられた。一方、20–40 Hz 帯域の強度減少は、ケタミン処置によって有意に抑制された。したがって、20–40 Hz の活動低下の回復が、社会性行動の改善をもたらす可能性がある。

本研究で阿部は、従来、げっ歯目において一括りにされてしまう前頭皮質を電気生理学的に区別することで、IL の活動特性とうつ様行動時の IL の神経活動の変化を初めて明らかにした。うつ様行動時には、IL の神経細胞の発火頻度が低下し、20–40 Hz の局所場電位強度が IL 特異的に減少したことから、これらの電気生理学的パラメータの正常化がうつ様行動の改善をもたらす可能性がある。IL は他の前頭皮質と異なり、正常時に 20–40 Hz の活動が断続して生じることを踏まえると、うつ様行動時に見られた活動低下には、IL に特徴的な投射経路や回路特性が関与すると推察される。本研究は、ヒト vmPFC と同様な領域である、IL の神経活動とうつ様行動との関係を見出した点で重要であり、今後のうつ病研究への貢献が期待される。よって本論文は博士（薬科学）の学位請求論文として合格と認められる。