

「中高年発症うつ病モデルとしてのエンドセリン誘発白質虚血ラットの解析」

The comprehensive analysis of the depression with middle or aged onset mimic model of rat induced by endothelin-1 injection into internal capsule



齊藤 延人

東京大学大学院医学系研究科
脳神経外科学
教授，医学博士

1987年東京大学医学部医学科卒業。1996年東京大学医学部助手，2000年群馬大学医学部脳神経外科講師，2002年同教授，2006年2月より現職。

SAITO, Nobuhito, MD, PhD

Professor and Chairman, Department of
Neurosurgery, Graduate School of Medicine,
The University of Tokyo

1987 Graduated from University of Tokyo Faculty of Medicine. 1997 PhD University of Tokyo. 2000 Assistant Professor, 2002 Professor and Chairman, Department of Neurosurgery, Gunma University. 2006 current position.

■ 研究内容

現代は、社会構造の変化と共に、心の病が増加している。うつ病は身近で多大なる社会的損失をもたらす疾患となっている。うつ病を発症年齢に基づいて若年発症群と中高年初発群に分けると、中高年初発群においては、大脳白質にMRT2強調画像にて高信号を認める頻度が圧倒的に高い。これらの臨床経過から白質障害とうつ病との因果関係が示唆される。すなわち、脳血管障害によるストレス脆弱性が、うつ症状の原因の一つではないかという仮説が成り立つ。

そこで、我々は、まず、大脳白質に選択的障害を作成し、ストレス負荷により、血管性うつ病モデルラットの作成を試みる。

第一段階として、エンドセリン誘発白質虚血ラットに反復拘束ストレスを負荷してうつ症状を呈するかどうかを検証する。次に、臨床バイオマーカー候補遺伝子の発現異常の有無をin situ hybridizationで解析し、中高年発症うつ病のストレス脆弱性と病態に関連するバイオマーカーの同定を目指す。第二段階として、本モデルを用いて、バイオマーカー遺伝子をマイクロアレイ解析にて網羅的に探索し、解析する。第三段階として、本モデルを用いて、海馬における形態変化の有無と分子変化を網羅的に解析する。さらに、本モデルを用いて、うつ病の分子病態の解明を目的として、(明

らかな海馬での形態変化の現象が捉えられなかった場合でも)細胞レベルでの構造変化を質量顕微鏡で網羅的に解析する。うつ病特異的な分子変化をプロファイリングすることにより、うつ病の分子病態の解明を目指す。

■ Research works

Recently the number of patients with depression has been increasing according with the dynamic change of the social structure. Depression has become more common diseases and given a negative impact to the society enormously. We have focused on the pathogenesis of the depression with middle or aged onset patients. This is because these patients frequently suffer the white matter lesion detected by MR T2 imaging. The onset of depression and chronic ischemic lesion seems to have close relation. Then we have hypothesized that the vulnerability to the stress exaggerated by the white matter lesion attributes the onset of the depression.

Then, we have introduced the lacunar infarction model of the rat induced by the injection of endothelin-1 into the internal capsule, which provided the mimic of white matter lesion of the middle or aged patients detected by the MR T2 imaging.

Firstly we have evaluated the rat model under restraint stress to see if the symptom of depression was occurred or not in terms of the behavior, physiological and hormonal assessment. Secondly we have explored the specific and sensitive biomarker and related genes for the depression. Moreover, we plan the comprehensive analysis of molecular change by using imaging mass spectrometry to profile the depression related molecular change.