

日米科学技術協力事業「脳研究」分野
2017年度共同研究者派遣実施報告書

[研究分野：疾患の神経生物学]

1. 所属機関・職名・氏名：神戸大学大学院医学研究科薬理学分野・助教・篠原亮太
(現：イェール大学医学部精神科・博士研究員)

2. 研究課題名：即効性抗うつ薬の効果発現の分子・神経回路メカニズム

3. 米国側研究機関・共同研究者：

研究機関：Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine

共同研究者：Prof. Ronald S. Duman

4. 派遣期間：西暦 2017年 9月 1日～ 2018年 3月 15日

5. 研究の概要、成果および意義（1000字）：

うつ病（大うつ病性障害）は世界で3億人以上の患者がいる世界の主要な障害原因の一つである。既存の抗うつ薬では、副作用が多いことや治療効果の発現までに数週間から数か月を要することが指摘されており、数種類の抗うつ薬を使っても十分な効果が得られない治療抵抗性のうつ病患者も数多く存在する。近年、NMDA受容体の非競合的拮抗薬であるケタミンの低用量投与がうつ病患者に迅速かつ持続的な抗うつ効果をもたらすことが報告された。齧歯類を用いた研究では、内側前頭前皮質（mPFC）へのケタミンの微量注入またはmPFCの投射ニューロンの光遺伝学による活性化は迅速かつ持続的な抗うつ作用の発現に十分であることから、ケタミンの抗うつ作用におけるmPFCの重要性が提唱されている（総説はDuman et al., Nature Medicine, 2016）。

mPFC5層の投射ニューロンは、形態学的複雑性、電気生理学的性質、および投射脳領域に基づいて、タイプAおよびタイプBの少なくとも2つのサブタイプに分類することができる。これらのサブタイプは、ドパミンD1（タイプB）またはD2（タイプA）受容体のプロモーター制御下でCre recombinase (Cre)を発現させることにより標識することができる。派遣先の研究室ではこれまでにマウスを用い、mPFCのタイプB神経細胞の光遺伝学による活性化が迅速かつ持続的な抗うつ作用と抗不安作用を誘導することを見出していた。本研究では、mPFCのタイプB神経細胞の光遺伝学による活性化に伴い最初期遺伝子（immediate-early gene: IEG）の発現が誘導された脳領域を対象に、抗うつ作用と抗不安作用に関わるmPFCのタイプB神経細胞の標的脳領域の同定を目的とした。mPFCのタイプB神経細胞にChR2を発現させ、mPFCのタイプB神経細胞の投射脳領域においてChR2を発現する軸索終末を光刺激した。光刺激の24時間後に、うつ様行動および不安様行動をそれぞれ強制水泳試験（Forced swim test; FST）および新奇環境摂食抑制試験（Novelty suppressed feeding test; NSFT）により調べた。その結果、mPFCのタイプB神経細胞の投射経路選択的な活性化は抗うつ作用と抗不安作用を誘導するのに十分であることが確認できた。現在、上記の投射経路がケタミンの抗うつ作用と抗不安作用の発現に必要であるかを検討している。

本研究は即効性抗うつ薬の効果発現のメカニズムについて、神経回路レベルでの理解に大きく貢献するものと考えられる。また、上記の内容を、2018年11月にSan Diegoで開催される北米神経科学学会で発表する。

6. その他（実施上の問題点、特記事項）

実施上の問題点については特にありません。日米脳の「共同研究者派遣」に採択いただき、米国の研究室での共同研究をご支援いただけましたことを心より御礼申し上げます。