

脳の炎症とうつ病 ～マウスによる精神疾患研究～



相澤 秀紀 大学院医系科学研究科 医学分野 神経生物学 教授

うつ病は広く見られる精神疾患であり、世界の全人口の約4%が苦しんでいます。一方で、自殺率や再発率が高いことから、その治療薬や予防薬の開発が社会的な課題です。

うつ病の病態を詳しく調べるために私達の研究グループは、これまであまり研究の進んでいなかった脳深部の微小領域である手綱核に焦点を当てました。手綱核はうつ病の病態に深く関与するセロトニンなどの神経伝達物質の放出を制御する脳部位として近年注目されています (Aizawa and Zhu, Psychiatry Clin Neurosci, 2019)。

慢性的にストレス状態に置かれることでうつ病のような行動を示すマウスの手綱核を調べたところ、免疫細胞の一種である単球が多くみられ、炎症反応を担うサイトカインの産生が増加していました。この炎症反応の背景にある分子を探索するため、次世代シーケンサーを使い遺伝子発現を詳しく調べたところ、うつ病のような行動を示すマウスでは神経細胞が*PCSK5*遺伝子を多く発現していました (図1)。炎症細胞の活性は細胞をとりまく細胞外基質の分解により促進されます。今回の研究では、*PCSK5*が細胞外基質の分解酵素MMP14およびMMP2の働きを活発にすることで炎症細胞の動員を促していることもわかりました。さらにマウスの*PCSK5*遺伝子の働きを阻害したところ、脳内の炎症反応の改善とともに抗うつ効果を示していました。これらの結果から、慢性ストレスにより活性化した*PCSK5*遺伝子がうつ病のような行動異常を引き起こしたと考えられます (図1) (Ito et al., Neuropsychopharmacology, 2020)。

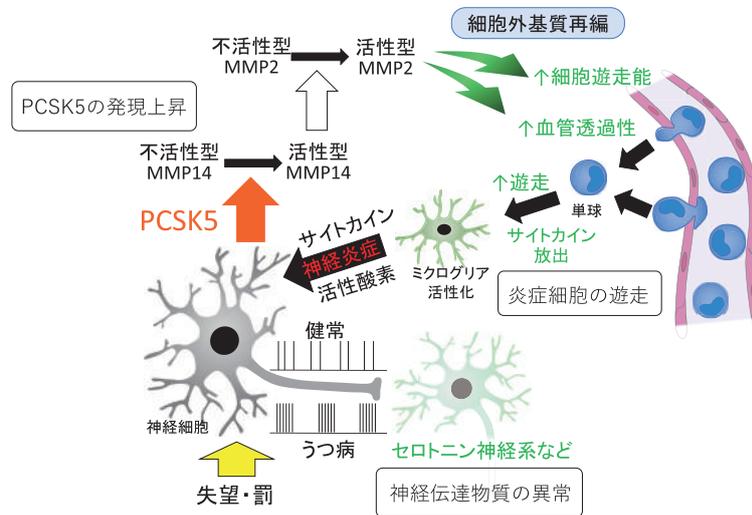


図1：手綱におけるPCSK5の役割を示す模式図

手綱核の細胞は失望を感じたり罰を受けることで活性化します。本研究成果は、このような一時的な手綱核の活性化を炎症性変化により慢性化させることで、うつ病を引き起こす可能性を示しています。最近、小野薬品と共同で脳の炎症を抑える薬剤を調べたところ、マウスの実験で抗うつ効果を持つことがわかりました (Nozaki et al., Neuropharmacology, 2020)。現在この薬理効果に手綱核がどのように関与しているかを調べているところです。

精神疾患の研究分野は、医学だけでなく生物学や心理学、工学など多彩な領域に渡り、幅広い分野の研究者と共同で研究を進める必要があります。今後は学部学科を超えた神経科学者の交流を通して、広島大学の重点領域である神経科学の発展に貢献していきたいと思ひます。