

## うつ症状を生じる脳内メカニズムとその制御法

北海道大学大学院薬学研究院

准教授 竹内 雄一



うつ病態の理解に基づいた治療法の開発が求められています。本研究は、嗅球—梨状皮質間のガンマ周波数帯コヒーレンスの減弱がうつ症状を生じること、その修復によりうつ症状を制御可能であることを見出しました。

うつ症状の原因は未だ不明ですが、近年複数の脳領域間におけるコミュニケーション（機能的やり取り）の障害が原因である可能性が示唆されています。特に最近、情動を司る大脳辺縁系に属する脳領域間のコミュニケーションが正の気分の維持に関わる可能性が報告されています。脳領域間の効果的なコミュニケーションにはガンマオシレーションと呼ばれる 30-80 Hz の律動的脳活動が必要です。うつ病にも用いられる薬であるケタミンが脳内のガンマオシレーションを増強する事実も、うつ病と大脳辺縁系のガンマオシレーションの関連を示唆します。加えて近年、嗅球が脳全体のガンマオシレーションの発生源であることが報告されました。実は昔からうつ病の動物モデルの一つとして嗅球摘出動物が用いられていました。実際我々も嗅球の摘出が脳全体のガンマオシレーションを減弱すること、同時に不安様行動などうつ病様症状が生じることを確認していました。しかしながら嗅球摘出は、ガンマオシレーションの減弱のみならず、嗅球神経の喪失や脳損傷による炎症反応等も同時に生じるため、それらのいずれが（または複数要因が）うつ病様症状を生じるのは不明でした。そこで本研究は、嗅球由来ガンマオシレーションを選択的に操作することで「うつ病様症状の原因はガンマリズムを介した脳領域間のコミュニケーション障害である」、という仮説の検証に挑みました。

まずマウスにおいて、化学遺伝学的手法で嗅球全体における神経活動を抑制する実験を行いました。その結果、嗅球におけるガンマオシレーションの減弱およびうつ病様症状の惹起が確認できました。次にラットにおいて嗅球から嗅球の主要な標的脳領域である梨状皮質へのシナプス伝達を、遺伝的 CALI (Chromophore-Assisted Light Inactivation) で経路特異的かつ可逆的に阻害する実験を行いました。その結果、梨状皮質におけるガンマオシレーションが減弱し、スクロース嗜好性試験の成績低下等のうつ病様症状が生じることが分かりました。次に、ラットで嗅

球—梨状皮質間のガンマ周波数帯コヒーレンスをガンマ嗅球由来ガンマオシレーションの位相特異的な梨状皮質刺激（逆位相閉ループ脳深部刺激法）を用いて選択的に阻害する実験を行いました。その結果、やはりスクロース嗜好性試験の成績低下等のうつ病様症状が生じたことから、当該経路における機能的結合の障害がうつ病様症状を生じる十分条件であると分かりました。さらに、逆位相閉ループ脳深部刺激法で生じたう

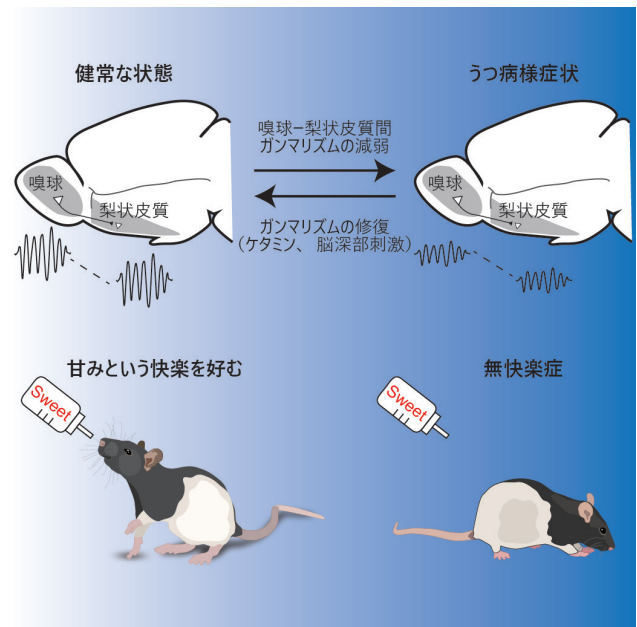


図 健全な状態では嗅球—梨状皮質間は、約 50-70 Hz のガンマ周波数帯コヒーレンス（ガンマリズム）で機能的に結合している。その機能的結合を化学遺伝学、光遺伝学、または閉ループ脳深部刺激法で人工的に減弱させると、不安様行動が上昇するとともにスクロース嗜好性試験の成績が低下した（うつ病様症状）。減弱した機能的結合を薬（ケタミン）や閉ループ脳深部刺激で修復すると、うつ病様症状は緩解した。

うつ病様症状は、脳内ガンマオシレーションを増強する薬であるケタミンの投与により部分的に緩解しました。さらにリポポリサッカライド投与うつ病モデルラットにおいて、順位相関ループ脳深部刺激法によって嗅球—梨状皮質間ガンマ周波数帯コヒーレンスを修復することで、うつ病様症状を緩解することに成功しました。

本研究で、うつ症状を生じる脳内メカニズムの一端を解明し、その制御法を見出すことができました。本研究の成果は、特に薬剤抵抗性の症例の新規治療法開発の端緒となると期待されます。

#### 【掲載ジャーナル】

Reinstating Olfactory Bulb-Derived Limbic Gamma Oscillations Alleviates Depression-like Behavioral Deficits in Rodents

Qun Li<sup>†</sup>, Yuichi Takeuchi<sup>†</sup>, Jiale Wang, Levente Gellért, Livia Barcsai, Lizeth K. Pedraza, Anett J. Nagy, Gábor Kozák, Shinya Nakai, Shigeki Kato, Kazuto Kobayashi, Masahiro Ohsawa, Gyöngyi Horváth, Gabriella Kékesi, Magor L. Lőrincz, Orrin Devinsky, György Buzsáki, Antal Berényi  
Neuron 111: 2065–2075, 2023.

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.04.013>

†：共筆頭著者

#### 【研究者の声】

本研究は、竹内ともう一人の筆頭著者であるLi博士が、2018年から主としてハンガリーセゲド大学医学部のAntal Berényi研究室において実施したものです。大変時間はかかりましたがLi博士と励まし合い、データと上司らに導かれ、何とか発表までたどり着くことができました。Li博士は数学者で全くウェット実験の経験が無かったため私が彼女に動物実験を一から教えることになりました。一方、Li博士の数学力を背景としたデータ解析は大変力強かったです。共同研究者の先生方の手厚いサポートにも助けられました。この場を借りて御礼申し上げます。

#### 【経歴】

2010年 総合研究大学院大学生命科学研究科 修了。博士（理学）。日本学術振興会 特別研究員、東京女子医科大学医学部 助教、セゲド大学医学部 特任助教、大阪市立大学大学院医学研究科 特任講師を経て、2021年より現職。