

## 平成 27 年度 委託研究開発成果報告書【公開版】

## 1. 研究開発課題名と研究開発代表者名

事業名		脳科学研究戦略推進プログラム
研究開発課題名		ドパミン神経系に着目した難治性気分障害の統合的研究
機関名		国立大学法人北海道大学
研究開発 担当者	所属 役職	大学院医学研究科 教授
	氏名	吉岡 充弘

## 2. 研究開発成果の内容

## ①健常者、気分障害患者における各種精神身体機能の経時的計測

健常者、気分障害患者において各種精神身体機能を経時的に計測することにより、気分障害患者における抑うつ症状への幼少期ストレスの関わりを明らかにした。具体的には、質問紙検査を共分散構造分析することにより、うつ病患者において、幼少期のネグレクト体験と感情気質、およびうつ症状との関連を調べた。また、報酬予測課題を用いた fMRI により気分障害を鑑別しうる基礎データを示した。

## ②健常者、気分障害患者における生体リズムの経時的評価

双極性障害、大うつ病、健常者での睡眠覚醒リズムと唾液メラトニンを1年間にわたって経時的に測定し、睡眠覚醒リズムと唾液メラトニンリズム間の内的脱同調の有無、およびタイプの確定を試みた。一部の双極性障害では内的脱同調が認められた。さらに、内的脱同調は、部分同調型とフリーラン型があることを明らかにした。一方、大うつ病では睡眠覚醒リズムと唾液メラトニンリズム間の内的脱同調は認められなかった。生体リズムの内的脱同調と症状との時間的先行性を解析するため、睡眠リズム日誌で記録した気分得点と睡眠覚醒リズムのウェーブレット係数間で cross correlation 解析を行った。その結果、睡眠覚醒が周期的に変動していた双極性障害では、気分症状の変化が時間的に先行していることを明らかにした。また、睡眠覚醒リズムのウェーブレット係数は唾液メラトニン濃度と負の相関を示し、睡眠覚醒リズムから内的脱同調を予測することが可能であることを明らかにした。また、フリーランタイプでは内的脱同調が臨床症状に相関関係があり、内的脱同調が時間的に先行して認められたことから、両者の因果関係が強く示唆された。

## ③モデル動物における行動リズム障害と時計遺伝子発現リズムの解析

メタンフェタミン慢性投与モデルでは、メタンフェタミン投与による内的脱同調誘導におけるドパミン系複合振動体と視交叉上核の役割の解明のため、領域間回路を維持したままの冠状断脳スライスにおける時計遺伝子発現リズムを解析し、視交叉上核が液性因子を介して、同一切片内の時計遺伝子リズムを同調させることを明らかにし、視交叉上核リズムの強化による脱同調抑制効果を示した。メタンフェタミン慢性投与による行動リズムの内的脱同調時に、線条体における時計遺伝子リズムが有意な後退を示し、行動と一致した変化を示すことを明らかにした。

Clock 変異モデルでは、日長による視交叉上核リズム不安定化の分子メカニズムを解明するため、

視交叉上核の時計が明暗サイクルから脱同調する日長を検討し、24 時間の明暗サイクルで明期 12 時間以上の日長では全例で脱同調を生じないことを明らかにし、明期の確保が活動開始成分の同調障害の抑制法となる可能性を示した。

CaMKII $\alpha$  (K42R) ノックインモデルでは、輪回し行動の周期的な低下に関わる視交叉上核とドパミン系の役割の解明のため、視交叉上核および脳内ドパミン系各部位における時計遺伝子リズムを解析し、野生型と有意差がないことを確認した。このため、時計遺伝子リズムとその下流のリズムとの乖離が示唆された。

#### ④モデル動物の作製とその行動学的評価

モデル動物は、雄性 SD ラットを用い、母子分離ストレスを生後 1 日–5 日、6 時間実施し、慢性マイルドストレスとして 4 週齢目からラットを個別飼育した上で、絶水、ケージの傾斜、ストロボライト照射、ペア飼育、絶食、餌の制限、ペア飼育、床敷きを濡らす、ストロボライト照射、絶水食、といった軽度のストレス負荷をこの順番に一週間の間行い、これを 4 回繰り返した。対照群として慢性マイルドストレス負荷のみの動物を作製した。これらストレス負荷群に、抗うつ薬である escitalopram (10 mg/kg/day, i. p.) を 3 週間投与した。慢性マイルドストレスの効果として sucrose preference の低下が確認された。

#### ⑤モデル動物における報酬課題時の側坐核内神経伝達物質遊離に対する薬物処置効果の検討

母子分離ストレスと慢性マイルドストレスを負荷した動物を作製した。対照群として CMS 負荷のみの動物を作製した。これらストレス負荷群に、抗うつ薬である escitalopram (10 mg/kg/day, i. p.) を 3 週間投与し、報酬提示時の側坐核ドパミン遊離を測定した。慢性マイルドストレス負荷のみの動物では抗うつ薬処置により報酬提示時の側坐核ドパミン遊離が回復したが、母子分離ストレスと慢性マイルドストレスを両方負荷した動物ではドパミン遊離の回復が見られなかった。母子分離ストレスと慢性マイルドストレスを負荷した動物が難治性うつ病モデルとして有用であることが示唆された。

#### ⑥プロジェクトの総合的推進

プロジェクト全体を円滑に運営していくため、拠点長と関連学会・電話・TV 会議を通して連絡を密にし、助言等を仰いだ。また、分科会においては他のうつ病グループとの情報交換を行い、臨床研究と基礎研究の整合性を高めるため、研究の連携に努めた。