

平成 27 年 5 月 1 日

グリア細胞が快・不快状態で神経伝達物質を逆方向に制御 -うつ病の新しい治療法につながる発見-

<概要>

浜松医科大学の中原大一郎名誉教授と村上元特任研究員の研究グループは、独立行政法人産業技術総合研究所他との共同研究で、主要な神経伝達物質であるグルタミン酸の細胞外濃度に対し、グリア細胞が報酬（快）・嫌悪（不快）状態で異なる制御をおこなうことを明らかにしました。この発見により、報酬効果におけるグリア細胞によるグルタミン酸調整機構が明らかになり、うつ病の主症状である無快感症の神経機構解明が進展し、治療法の開発につながることを期待されます。この研究成果は、米国科学誌「Neuropsychopharmacology（ニューロサイコファーマコロジー）」のオンライン版に、4月29日（米国東部時間）に公表されました。

<研究の背景>

うつ病は抑うつ気分や無快感症を特徴とする精神疾患で、日本では15人に1人が生涯に一度はうつ病を経験することが知られています。前頭前野は脳の司令塔と考えられている重要な脳領域であり、うつ病患者では前頭前野における細胞外グルタミン酸濃度が高いことが知られています。神経伝達には主要な神経伝達物質であるグルタミン酸の細胞外濃度を適度に保つことが必要であり、その調節をおこなっているのが、脳細胞の約90%を占めるグリア細胞です。うつ病患者ではこのグリア細胞が前頭前野で減少していることが報告されています。以上のことからグリア細胞の減少によりグルタミン酸の細胞外濃度の調整が適切におこなわれないことが、うつ病発症の神経機構として考えられます。しかしグリア細胞がどのように細胞外のグルタミン酸を制御するのかはわかっていません。

<研究の成果>

そこで研究グループはグリア細胞によるグルタミン酸の制御機構を調べるため、報酬（快）、嫌悪（不快）刺激を与えたときのラット前頭前野の細胞外グルタミン酸濃度を調べました。報酬刺激には、ラット自身がレバーを押すことで報酬系に留置した電極に電気が流れ、報酬が得られる脳内自己刺激、嫌悪刺激には拘束ストレスを用い、それぞれの刺激に対する細胞外グルタミン酸濃度の変化をマイクロダイアリシス法を用い測定しました。その結果、報酬刺激である自己刺激直後では前頭前野の細胞外グルタミン酸濃度が減少することを発見しました。更に神経細胞の活動を阻害するテトロドトキシンによりその減少がより顕著になり、グリア細胞の活動を阻害するフルオロクエン酸により減少が消失することから、報酬刺激時におけるグルタミン酸の減少はグリア細胞による制御であることがわかりました。一方、嫌

悪刺激である拘束ストレス直後では細胞外グルタミン酸濃度は増加し、テトロドトキシンによって神経細胞活動を阻害してもその増加が観測されることから、嫌悪刺激に対してグリア細胞はグルタミン酸を増加させることがわかりました。

<今後の展開>

今回の研究により、グリア細胞は報酬（快）刺激に対して細胞外グルタミン酸濃度を減少させ、嫌悪（不快）刺激に対しては細胞外グルタミン酸濃度を増加させることを明らかにしました。このようにグリア細胞が異なる刺激に対して、細胞外グルタミン酸濃度の異なる制御をおこなうことが正常な報酬系の維持に必要であり、その調整機能が壊れると無快感症、如いてはうつ病の発症につながることを示唆されました。現在うつ病は薬物療法や行動療法により治療がおこなわれていますが、重篤なうつ病患者の中にはこれらの治療法では改善されないものがあります。脳深部刺激療法は脳の特定の場所に電気刺激をおこない脳を活性化させる治療法であり、これらの重篤なうつ病患者に対し効果を示すことが知られています。しかし脳深部刺激療法がどのようにうつ病を緩和させるのかその機構はいまだわかっていません。本研究で用いた自己刺激法は脳深部刺激療法と多くの共通点をもち、その作用機構の解明につながることを期待できます。

<発表雑誌>

Neuropsychopharmacology

<論文タイトル>

Brain rewarding stimulation reduces extracellular glutamate through glial modulation in medial prefrontal cortex of rats

<著者>

Gen Murakami, Masato Nakamura, Masatoshi Takita, Yasushi Ishida, Takatoshi Ueki and Daiichiro Nakahara

<研究グループ>

本研究は、浜松医科大学・総合人間科学講座・心理学分野と、独立行政法人産業技術総合研究所、宮崎大学、名古屋市立大学との共同研究で、下記の文部科学省科学研究費補助金の支援のもとで実施した成果です。

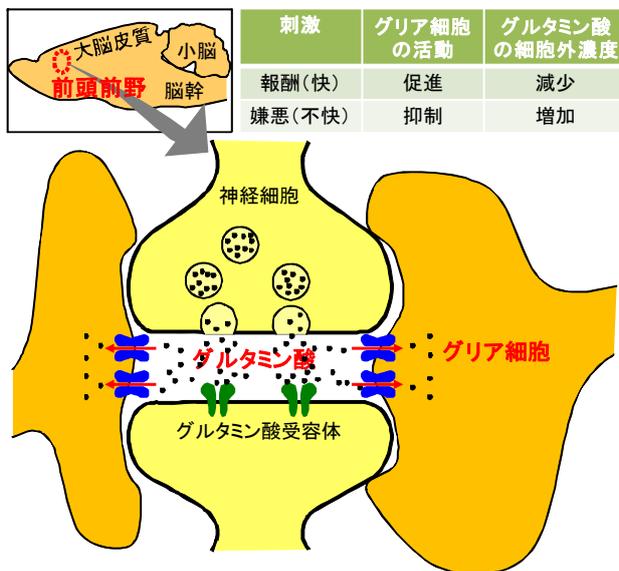
基盤研究（B）：研究代表者 中原大一郎

基盤研究（C）：研究代表者 中原大一郎

<本件に関するお問い合わせ先>

浜松医科大学精神医学講座 (〒431-3192 浜松市東区半田山 1-20-1)
 名誉教授・特任研究員 中原大一郎
 Tel: 053-435-2295
 E-mail: nakahara@hama-med.ac.jp

<参考図>



図：報酬（快）刺激はグリア細胞の活動を促進し，細胞外グルタミン酸濃度が低下する。嫌悪（不快）刺激では逆のことが起こる。