

アストロサイトに着目した電気けいれん療法の作用機序解明

朴 秀賢

熊本大学大学院生命科学研究部 神経精神医学講座

【研究の背景】

うつ病患者の死後脳でアストロサイトが減少し¹⁾、ラットでのアストロサイトの選択的減少はうつ病様症状を引き起こし²⁾、抗うつ薬の効果が減弱する³⁾ことなどから、アストロサイトはうつ病の病態で重要な役割を担っていることが示唆されている。また、うつ病の有力な病態仮説として注目されているのが、グルココルチコイドにより海馬神経細胞新生が低下し、治療により回復するという、神経細胞新生仮説である。アストロサイトは海馬神経細胞新生を調節し⁴⁾、海馬神経細胞新生を調節する様々な神経栄養因子・成長因子の源であり⁵⁾、抗うつ薬はアストロサイトからの FGF2 分泌促進を介して間接的に神経細胞新生を促進する⁶⁾ことなどから、アストロサイトは海馬神経細胞新生の調節を介してうつ病の病態に関与している可能性が示唆される。

ECT の動物モデルである電気刺激(ECS)は海馬神経細胞新生を強く促進し⁷⁾、ECT を行った患者の末梢血で神経細胞新生を調節する転写因子:TCF7 の発現量が増加することから⁸⁾、ECT の作用機序への海馬神経細胞新生の関与が示唆されている。また、上述の通り、アストロサイトは海馬神経細胞新生を調節している。そこで応募者達は、ECT の作用機序へのアストロサイトの関与の可能性を検討し、ニューロン・アストロサイト間の情報伝達で重要な役割を担う ATP がアストロサイトにおいて、神経細胞新生の重要な調節因子:Leukemia inhibitory factor(LIF)を、ATP の受容体の 1 つ:P2X2 受容体を介して急速に著しく増加させることを見出した⁹⁾。この結果は、アストロサイトが ECT の即効性・有効性に関与する可能性を示唆している。

【目 的】

受領者は、うつ病への優れた即効性と有効性が確立されている電気けいれん療法(ECT)の、より臨床に即した動物モデルを確立している。また、アストロサイトの初代培養系を用いた研究により、ECT の作用機序にアストロサイトが関与している可能性を既に示している⁹⁾。そこで、受領者が確立した動物モデルを用いて、ECT の作用機序においてアストロサイトが果たす役割とその背景に存在している分子メカニズムを解明し、ECT と同様の効果を有する新規抗うつ薬の開発につなげることを、本研究の目的とする。

【方 法】

代表的なうつ病モデル動物であるコルチコステロン投与マウスに ECS(ECT の動物版)を組み合わせたうつ病/ECS モデルマウスの海馬から高純度で分離したアストロサイトの RNA を用いて RNA-seq を行い、ECS の抗うつ効果に関与する分子を網羅的に同定する。続いて、種々の *in silico* 解析を行うことにより、ECS の抗うつ効果に関与するシグナル伝達経路を同定する。

【結 果】

コルチコステロンの慢性投与によりうつ病様症状を呈し、ECS で回復するマウスを作成した。このマウスにおいて、海馬ア

ストロサイトはコルチコステロンで減少し、ECS で回復していた。このマウスにおいて、ACSA-2 抗体と O1 抗体を用いた FACS により、純度の高いアストロサイトを海馬から分離することに成功した。この分離したアストロサイトの RNA を用いて RNA-seq を行い、海馬アストロサイトにおいてコルチコステロン、ECS それぞれで発現が変化する分子を多数同定した。その結果を用いて Pathway 解析を行ったところ、細胞増殖に関係する経路が多数同定された。また、コルチコステロンと ECS で逆方向に発現が変化する分子として、グルココルチコイドにより発現が調節され細胞増殖への関与が示唆されている serum and glucocorticoid-regulated kinase 1 (SGK1) を同定した (コルチコステロンで増加し ECS で減少する)。

【考 察】

ECT はうつ病における海馬アストロサイト減少を回復させることにより治療効果を発現していると考えられる。このアストロサイト減少の回復には、SGK1 の発現抑制が関与している可能性が示唆される。本研究は ECT でうつ病様行動が回復するモデルを用いている点、海馬からアストロサイトを分離することによりアストロサイトでのみ発現が変化している分子を同定した点が大きな特色であり、本研究で同定された SGK1 は実際に ECT の抗うつ効果を媒介している可能性が高いと考えられる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

既存の抗うつ薬は、効果は持続するが、作用発現に時間を要し有効性も高くない。一方、ECT は即効性があり有効性も高いが、効果が持続しない。もし ECT の作用機序を模倣できる薬物を開発することができれば、既存の抗うつ薬と ECT の利点を併せ持った新規抗うつ薬としてうつ病の臨床に多大な貢献をすることが強く期待される。そこで、本研究の結果に基づき、ECT が海馬アストロサイトで SGK1 の発現を抑制するメカニズムを解明できれば、うつ病の臨床に大きく貢献する新規抗うつ薬の開発につながると考えられる。

【参考・引用文献】

1. Si X, Miguel-Hidalgo JJ, O'Dwyer G et al. Age-dependent reduction in the level of glial fibrillary acidic protein in the prefrontal cortex in major depression. *Neuropsychopharmacology*, 29: 2088-2096, 2004.
2. Banasr M, Duman RS. Glial loss in the prefrontal cortex is sufficient to induce depressive-like behaviors. *Biol Psychiatry*, 64: 863-870, 2008
3. Iwata M, Shirayama Y, Ishida H et al. Hippocampal astrocytes are necessary for antidepressant treatment of learned helplessness rats. *Hippocampus*, 21: 877-884, 2011
4. Song H, Stevens CF, Gage FH. Astroglia induce neurogenesis from neural stem cell. *Nature*, 417: 39-44, 2002.
5. Kajitani N, Hisaoka-Nakashima K, Morioka N et al. Antidepressant acts on astrocytes leading to an increase in the expression of neurotrophic/growth factors: Differential regulation of FGF-2 by noradrenaline. *PLoS One*, 7: e51197, 2012.
6. Boku S, Hisaoka-Nakashima K, Nakagawa S et al. Tricyclic antidepressant amitriptyline indirectly increases the proliferation of adult dentate gyrus-derived neural precursors: An involvement of astrocytes. *PLoS One*, 8: e79371, 2013
7. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ et al. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci*, 20: 9104-9110, 2000
8. Kaneko T, Kanazawa T, Nishiguchi M et al. Microarray analysis of human blood during electroconvulsive therapy. *J ECT*, 31: 234-237, 2015
9. Maruyama S, Boku S, Okazaki S et al. ATP and repetitive electric stimulation increases leukemia inhibitory factor expression in astrocytes: A potential role for astrocytes in the action mechanism of electroconvulsive therapy. *Psychiatry Clin Neurosci*, 74: 311-317, 2020