

## 手綱核の神経炎症によるうつ病の病態理解へ向けた臨床前研究

相澤秀紀

広島大学大学院 医系科学研究科 神経生物学

### 【研究の背景】

手綱核は失望や痛みなどの嫌悪刺激により活性化し、脳内モノアミン代謝を制御する事で知られている。うつ病では手綱核の血流上昇やストレスへの応答異常がみられる事から、手綱核はうつ病の責任病巣として近年急激に注目を集めている。

申請者は、これまでに社会的ストレス負荷による手綱核の炎症増幅機構 (Ito et al., 2021) や、炎症で活性化するアストロサイトが、細胞外カリウムイオン濃度を修飾し、神経細胞の興奮性を制御している事を明らかにした (Aizawa et al., 2025)。

このような事実は、グリア細胞の失調が手綱核神経細胞の病的活動を惹起する可能性を示唆しているが、一方で神経細胞とグリア細胞の活動がどのように相互作用し、病的状態へと至るかは未だ不明なままである。

### 【目 的】

上記の問題に取り組む本研究課題の目的は、1) 神経細胞の過剰な活性化が神経炎症に与える影響および 2) 神経炎症が神経細胞の活動に与える影響を明らかにする事である。また、3) 神経細胞の活性化機構を探る上で、病的な活性化を示す大脳皮質神経細胞の活動動態についても生理学的研究を進めた。

### 【方 法】

- 1) 手綱核に化学遺伝学プローブ M3D を発現させ、Clozapine-N-oxide (飲水投与) により活性化させたマウスを作成し、ホームケージにおけるマウスの輪回し行動を測定した。その後、手綱核を採取し、リアルタイム PCR による遺伝子発現解析を行った。
- 2) 大腸菌由来内毒素 (LPS) へ暴露したマウス手綱核の急性スライス標本を作成し、神経細胞活動への影響を細胞内カルシウム指示薬により定量的に評価した。
- 3) 麻酔下マウスの大脳皮質へ塩化カリウムを投与し、病的活性化を引き起こし、細胞種ごとの活動性変化をテトロード電極により測定し、MATLAB を用いて時系列データ解析を行った。

### 【結 果】

- 1) 手綱核を活性化させたマウスは、自発行動が一時的に減弱し、行動量の低下を示した。このようなマウスの手綱核を調べると、対照群と比較して、IL-1 $\beta$  や TSPO といった炎症性マーカー遺伝子の発現上昇が観察され、神経活動の持続的活性化により神経炎症反応が誘導されていた (論文執筆中)。
- 2) スライス標本を用いた in vitro の実験結果により、LPS による急性の神経炎症は、手綱核神経細胞の活動性上昇を引き起こすことが明らかとなった (論文執筆中)。
- 3) 病的な活性化を示す大脳皮質では、拡張性脱分極が引き起こされ、まず抑制性神経細胞の一部 (Fast spiking cell) が活性化し始め、それに引き続き興奮性神経細胞 (Regular spiking cell) が活性化するという特異的な活動シーケンスを示した。この研究成果をまとめて国際学術雑誌へ論文発表した (Handa et al., 2025)。

## 【考 察】

本研究で示された手綱核における神経細胞－グリア細胞の双方向における作用は、一時的な神経活動上昇が、グリア細胞の活性化を介して増幅し、慢性的な神経活動上昇に至る可能性を示唆している。手綱核の病的活性化は、うつ病の病態生理モデルとして注目を集めており、本研究成果は、その細胞機構を提案するものである。また、病的活性化を示す大脳皮質の生理学的解析からは、神経細胞種特異的な活性化シーケンスが明らかとなった。今後、手綱核における神経細胞種ごとの活性化動態を明らかにする事で、うつ病の病態理解が進むものと期待される。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

うつ病は様々な症状を示す症候群と考えられ、その多様性のためバイオマーカーに基づく疾患の層別化を行う事でサブタイプごとの診断および治療法開発が必須である。本研究は、手綱核の機能不全の機構を明らかにするものであり、今後本病態モデルに基づいたうつ病の層別化を推進し、類型特異的な診断や治療法の開発へ貢献するものと期待される。

## 【参考・引用文献】

1. Ito H, Nozaki K, Sakimura K, Abe M, Yamawaki S, Aizawa H. Activation of proprotein convertase in the mouse habenula causes depressive-like behaviors through remodeling of extracellular matrix. *Neuropsychopharmacology*. 2021;46(2):442-454.
2. Aizawa H, Matsumata M, Oishi LAN, Nishimura F, Kasaragod DK, Yao X, Tan W, Aida T, Tanaka K. Potassium release from the habenular astrocytes induces depressive-like behaviors in mice. *Glia*. 2025;73(4):759-772.
3. Handa T, Zhang Q, Ma Z, Aizawa H. Cell type-specific contribution to the initiation of cortical spreading depolarization in the mouse. *Biochem Biophys Res Commun*. 2025;751:151428.