

『中山人間科学振興財団活動報告書 2025』

研究助成

ヒト知見に基づく前頭葉AMPA受容体操作による気分障害の神経基盤解明

彌富泰佑

横浜市立大学大学院医学研究科生理学教室

【研究の目的】

精神疾患における気分障害のうち、双極性障害とうつ病の生涯有病率は各々 2.4%、6.5%であり、後者は障害調整生存年数において 2030 年には第一の障害になるとされる¹が、両者は鑑別が難しく病態や治療メカニズムも明らかになっていない²。躁状態における衝動的な問題行動（買い漁り、性的逸脱行為、無謀運転、暴力行為など）や、抑うつ状態における休職や自殺企図といったように、双極性障害やうつ病は社会的な機能障害を伴う生活の質の重大な低下をもたらす気分障害である。近年、気分障害の病態生理の根本にグルタミン酸神経系異常が関与していることが提唱され^{3,4}、実際、グルタミン酸の受容体である AMPA 受容体（AMPA）は興奮性神経伝達の大部分を担い、神経活動に伴いシナプス後膜の AMPAR の発現量が増加・減少する事で神経細胞同士の機能的結合は強化・弱化する。この可塑性が学習・記憶の基盤となり、精神機能に重要な影響があると考えられる^{5,6}。

最近、ヒトやげっ歯類などの脳内 AMPAR の分布を可視化（画像化）することのできる、AMPA に特異的に結合する陽電子放射断層撮影（PET）プローブ [¹¹C]K-2 が開発された⁷。同 PET を用いてヒト気分障害患者における AMPAR の異常を検証したところ、前頭葉において、双極性障害患者の抑うつ状態が重くなるにつれ AMPAR 密度が低下していること、躁状態が重くなるにつれ AMPAR 密度が上昇していること、またうつ病患者の抑うつ状態が重くなるにつれ AMPAR 密度が低下していることが見出された⁸。そこで、脳内 AMPAR 発現量の主に前頭葉における変化が双極性障害の抑うつ状態・躁状態、及びうつ病の抑うつ状態を誘起し得るかどうかを明らかにすることを本研究の目的とする。

【研究の計画】

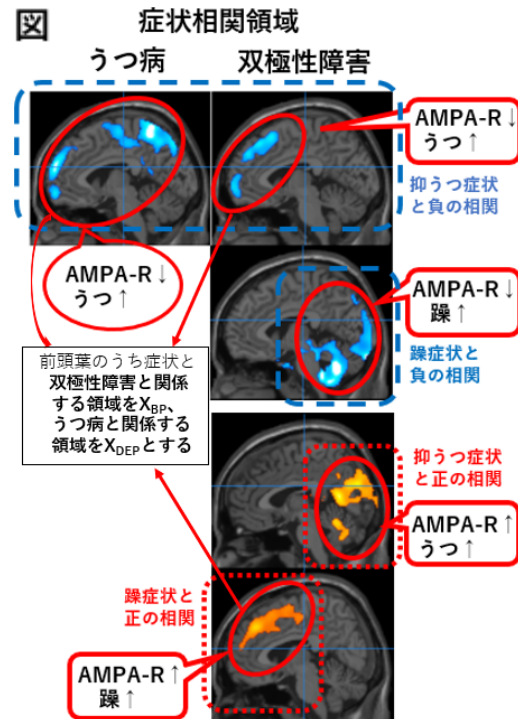
ヒト気分障害患者における AMPAR の異常を、 $[^{11}\text{C}]\text{K-2 PET}$ を用いて検証したところ双極性障害及びうつ病の症状と AMPAR 密度に相関がある領域（前頭葉の該当領域 X (X_{BP} 、 X_{DEP} 、各々背内側前頭前野 (DMPFC) 周辺、腹内側前頭前野 (VMPFC) 周辺を含む)、右図) を認めた⁸($p < 0.05$ FDR-corrected の領域のみ表示)。

また、AMPAR 密度と安静時機能的 MRI に

よる機能的中心性は、全脳や多くの解剖学的領域・機能ネットワークにおいて正の相関を持ち、前頭葉の領域が AMPAR 密度を介して脳全体と重要な機能的関連を持つ可能性が示された⁹。そこで本研究では、図に示した AMPAR 表現型をマウスで再現する事で、前頭葉における AMPAR 操作が精神機能へ与える影響（疾患発症との因果関係の検証）を計画した。

【方法】

双極性障害患者において躁状態／抑うつ状態の双方で AMPA 受容体密度変化が観察された前頭葉内の背内側前頭前野は、解剖学的・機能的にマウスの前辺縁皮質 (Prelimbic cortex; PrL) と類似していると考えられた¹⁰。そこで本研究ではまず PrL を標的とし、モデル作製を進めることとした。



本実験では薬理遺伝学的手法である DREADD (Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs) 法を用い、マウス PrL の神経活動を操作することによって AMPA 受容体密度増加/減少様の興奮性シグナル増強/減弱状態を模倣し、双極性障害における躁状態/抑うつ状態の再現を試みることにした。また、双極性障害関連症状の評価には、多角的な行動テストバッテリーを用いた。

【結果】

マウス PrL における神経活動操作を実現するため、はじめに脳定位固定手術における至適インジェクション座標およびウイルスベクターの投与条件を検討した。PrL は前後に細長く広がる領域であるため、両側かつ前後複数箇所の投与によって、PrL 内の一定範囲をカバーできることを確認し、投与条件を確立した。

決定した投与条件において、アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを用いて活性化型の DREADD (hM3Dq) をマウス PrL に発現させた。このマウスに DREADD リガンドである CNO を投与し PrL を活性化させた結果、現時点で一部の個体において躁様の行動変化 (強制水泳試験における無働時間の減少など) が見られつつある。今後、更に個体数を増やして再現性を確認していく。

【今後の展望】

上記の通り、引き続き PrL の活性化 (興奮性シグナル増強) による躁様行動の誘導の検証を進める。また、逆に抑制型の DREADD (hM4Di) を発現させることにより、マウス PrL の抑制 (興奮性シグナル減弱) による抑うつ状態の誘導の可否も検証していく予定である。さらに、AAV ベクターによって hM3Dq/hM4Di

と共発現させた蛍光色素を指標として PrL からの投射領域を絞り込み、Cre-loxP システムと組み合わせた DREADD 法により神経回路特異的な興奮／抑制を行う。これにより、躁様行動／抑うつ様行動を制御する神経回路の同定につながるものと考えている。

【参考文献】

- 1, World Health Organization (2008). *The global burden of disease 2004 update*. Genève, Switzerland: World Health Organization.
- 2, Carvalho, A. F., Firth, J., and Vieta, E. (2020). Bipolar disorder. *The New England Journal of Medicine* 383, 58–66.
- 3, Sanacora, G., Treccani, G., and Popoli, M. (2012). Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology* 62, 63–77.
- 4, Guglielmo, R., and Hasler, G. (2022). The neuroprotective and neuroplastic potential of glutamatergic therapeutic drugs in bipolar disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 142, 104906.
- 5, Kessels, H. W., and Malinow, R. (2009). Synaptic AMPA receptor plasticity and behavior. *Neuron* 61, 340–350.
- 6, Diering, G. H., and Huganir, R. L. (2018). The AMPA Receptor Code of Synaptic Plasticity. *Neuron* 100, 314–329.
- 7, Miyazaki, T., Nakajima, W., Hatano, M., Shibata, Y., Kuroki, Y., Arisawa, T., et al. (2020). Visualization of AMPA receptors in living human brain with positron emission tomography. *Nature Medicine* 26, 281–288.
- 8, Hatano, M., Nakajima, W., Tani, H., Uchida, H., Miyazaki, T., Arisawa, T., et al. (2025). Characterization of patients with major psychiatric disorders with AMPA receptor positron emission tomography. *Molecular Psychiatry* 30, 1780–1790.

- 9, Yatomi, T., Tomasi, D., Tani, H., Nakajima, S., Tsugawa, S., Nagai, N., et al. (2024). α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA) receptor density underlies intraregional and interregional functional centrality. *Frontiers in Neural Circuits* 18, 1497897.
- 10, Beauchamp, A., Yee, Y., Darwin, B. C., Raznahan, A., Mars, R. B., and Lerch, J. P. (2022). Whole-brain comparison of rodent and human brains using spatial transcriptomics. *Elife* 11. doi: 10.7554/eLife.79418