

モノアミン減少による霊長類うつ病モデルの作出

京都大学 霊長類研究所 高次脳機能分野

中村 克樹

1. 目的

日本人の死因に関する厚生労働省の統計に基づけば、10歳代後半から40歳代までの就労年齢の主な世代において、自殺が死因の1位か2位になっている。こうした自殺の原因としてうつ病の可能性が考えられ、大きな社会問題となっている。うつ病の原因究明・病態解明・治療法の開発は急務である。うつ病等の精神障害の研究において、神経系の構造や機能さらに行動が大きくヒトと異なっているラットやマウス等のげっ歯類は、モデル動物として不適當である。ヒトに近縁で、神経系・免疫系・行動がヒトと類似している霊長類を用いた研究が強く望まれる。

申請者は、近年医科学分野で注目を集めている小型霊長類コモンマーモセットの社会的コロニーを日本で初めて立ち上げた。こうした社会的コロニーでは、ヒトにみられるような協力行動や音声コミュニケーションが頻繁に観察される。また、これまでに社会行動を評価する方法の開発も行ってきた。本研究は、社会行動を評価できるコモンマーモセットを対象に、モノアミンを減少させることで、霊長類うつ病モデルを世界で初めて作出することを目指し、うつ病研究に寄与することを目的とする。

2. 方法

2. 1 被験体

家族形態での飼育をしたコモンマーモセット (*Callithrix jacchus*) の Young adult とみなせる1.5歳以上のオス5頭 (体重 277-325g) を対象とした。レゼルピンを投与前後での個体の行動を比較した。行動の指標としては以下の項目を取り上げた。

2. 2 行動指標

2. 2. 1 全身状態の観察

被験体の全身状態の観察は、直接的に行うとともにカメラ (CANON VB-C50) を用いたビデオ記録にて行った。

2. 2. 2 活動量

個体の活動量は、Actiwatch Mini (<http://www.camntech.com>) を用いて測定した。

2. 2. 3 視覚探索行動

視覚探索行動は、独自に開発した実験装置で測定した。この装置は、刺激提示用チャンバー（縦 150mm x 横 150mm x 奥行き 250mm）とテストチャンバー（縦 150mm x 横 150mm x 奥行き 100mm）から構成されていた。刺激提示用チャンバーに刺激物体を配置した。刺激提示用チャンバーとテストチャンバーの間には、のぞき穴のあいた仕切りを配置した。被験体のマーモセットは、テストチャンバーに入りのぞき穴をのぞくことによるのみ刺激提示用チャンバー内の様子がわかった。

刺激としては、ミニカー、ゴム製の昆虫モデル、マーモセット個体（3頭）を用いた。マーモセットは、動きによる振動や鳴き声や臭いも伴っていた。

装置には光スイッチが装着してあり、マーモセットがのぞき穴をのぞいたときに光を遮断する仕組みになっていて、マーモセットが何回どれだけの時間のぞいていたかが測定できた。

2. 3 薬物投与

シナプス小胞へのカテコールアミンやセロトニンの取り込みを抑制するレゼルピン (reserpine) を 0.03 mg/kg 投与した。またコントロール条件として生食を投与した。

3. 結果

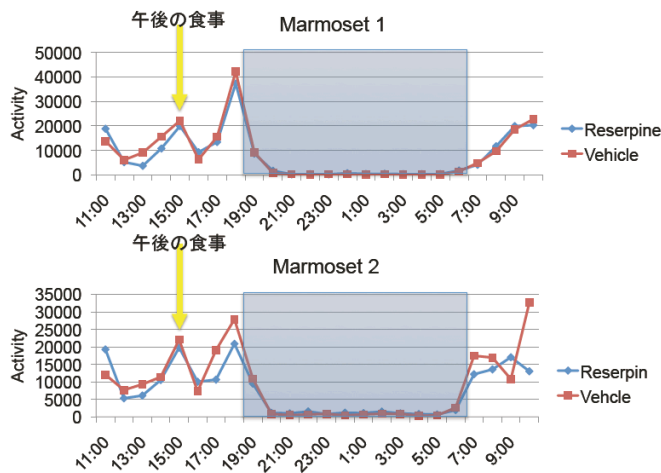
3. 1 全身状態

コントロール条件とは異なり、レゼルピン投与時には、活動が緩慢（鎮静）になり、まぶたが半分閉じる（眼瞼下垂）という特徴を示した。

3. 2 活動量

図には2頭のデータを示している。グレーの背景色をつけた時間帯が消灯時であり、活動がほとんどみられないことが分かる。日中大きく3つのピークが認められた。午前にある1回は午前の食事の時間帯である。また、午後の1回目のピークは午後の食事の時間帯である。さらに消灯少し前には補食としてマーモセットの好きな果物や野菜やヨーグルトを与えている。このときにもっとも大きなピークが認められた。

コントロール条件と比べ、レゼルピン投与時には、図のように、活動量が日中減少する傾向が見られた。しかし、給餌のタイミングを比較すると、投与時とコントロール時で差がなかった。この結果は、運動障害そのものが原因で活動量の低下が引き起こされたとは考えにくいことを示すものと解釈できる。



3. 3 視覚探索行動

コントロール条件での、マーモセットの探索行動はのぞきの回数と時間のどちらにおいてもマーモセット個体を刺激としたときの方がミニカーや昆虫モデルを刺激としたときよりも有意に多くなった。

一方、レゼルピンを投与したときの視覚探索行動は、マーモセット個体に対するのぞきの回数が有意に減少した。マーモセットに対するのぞき回数とミニカーや昆虫モデルに対するのぞき回数の差分を変数としても、レゼルピン投与で有意に減少する結果となった。

レゼルピンは他個体に対する視覚探索行動を有意に減少させたと考えられる。

4. 考察

レゼルピン投与によるモノアミン減少モデルマーモセットは、鎮静や眼瞼下垂といったうつ病患者の特徴と似た全身症状を示した。また、日中の活動量が減少するという傾向も認められた。さらに、視覚探索行動の解析から、他個体への興味が減少したと解釈できる結果も得られた。レゼルピンは広くカテコールアミンやセロトニン系に影響を与える薬物である点を考えると十分なうつ病モデルといえる段階ではないが、マーモセットを対象とした研究の足がかりを得たと評価できる。

今後は、脳波計測や嗜好物に対する反応など新たな指標を加えるとともに、インターフェロン等新たな薬物投与法を検討したり、ウィルスベクター等を用いたモデル作出法を検討したりし、霊長類のうつ病モデル開発を継続したい。

5. 発表論文、参考文献

なし