

学位論文抄録

Identification of the antidepressant effect of electroconvulsive stimulation-related genes
in hippocampal astrocyte
(海馬アストロサイトにおける電気けいれん刺激関連遺伝子の抗うつ効果の同定)

都 剛太郎

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻神経精神医学

指導教員

竹林 実 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻神経精神医学

Abstract of the Thesis

Background and Purpose: Major depressive disorder (MDD) remains a significant global health concern, with limited and slow efficacy of existing antidepressants. Electroconvulsive therapy (ECT) has superior and immediate efficacy for MDD, but its action mechanism remains elusive. Therefore, the elucidation of the action mechanism of ECT is expected to lead to the development of novel antidepressants with superior and immediate efficacy.

Methods: Recent studies suggest a potential role of hippocampal astrocyte in MDD and ECT. Hence, we investigated antidepressant effect of electroconvulsive stimulation (ECS), an animal model of ECT, -related genes in hippocampal astrocyte with a mouse model of MDD, in which corticosterone (CORT)-induced depression-like behaviors were recovered by ECS. In this model, both of CORT-induced depression-like behaviors and the reduction of hippocampal astrocyte were recovered by ECS. Following it, astrocytes were isolated from the hippocampus of this model and RNA-seq was performed with these isolated astrocytes.

Results: Gene expression patterns altered by CORT were reversed by ECS. Additionally, cell proliferation-related signaling pathways were inhibited by CORT and recovered by ECS. Finally, serum and glucocorticoid kinase-1 (SGK1), a multi-functional protein kinase, was identified as a candidate gene reciprocally regulated by CORT and ECS in hippocampal astrocyte.

Conclusions: Our findings suggest a potential role of SGK1 in the antidepressant effect of ECS via the regulation of the proliferation of astrocyte and provide new insights into the involvement of hippocampal astrocyte in MDD and ECT. Targeting SGK1 may offer a novel approach to the development of new antidepressants which can replicate superior and immediate efficacy of ECT.

学位論文抄録

【背景】電気けいれん療法(ECT)は薬物療法に比べ、優れた有効性と即効性を有しており、治療抵抗性の精神疾患に用いられることが多い。しかし、ECT の作用機序は依然不明な点が多く存在している。また先行研究では、アストロサイトがうつ病の病態に関与しているという報告がある。そこで我々は、うつ病の一般的なモデルマウスであるコルチコステロン(CORT)投与マウスに対して、ECT の動物モデルである電気けいれん刺激(ECS)を用い、ECT のモデルマウスを確立した。続いて、モデルマウスの海馬からアストロサイトのみを単離しRNA-seqを行い、ECT の作用機序に関わる分子の同定を試みた。

【方法】7週齢の雄 C57BL/6J マウスに 35 μ g/mL の CORT を 6 週間、自由飲水により投与した。CORT 投与 4 週間後から ECS を週 3 回、2 週間実施した。うつ病様行動は Sucrose preference test (SPT) および Novelty suppressed feeding test (NSFT) で評価した。ECS 終了後にモデルマウスの脳から、FACS を使用して海馬アストロサイトのみを単離した後、RNA-seq による解析を行った。

【結果】CORT 慢性投与により、血中 CORT 濃度の上昇、および、SPT や NSFT においてうつ病様行動を確認した。一方、ECS によりうつ病様行動が回復したことから、うつ病モデルマウスを用いた ECT モデルとして妥当であると考えられた。単離したアストロサイトから RNA-seq 解析をした結果、うつ病モデルで変化した遺伝子群の中で、ECS で回復した遺伝子として、SGK1 が検出された。

【結語】本研究により、ECS によるうつ病様症状の回復には、海馬アストロサイトの SGK1 が関与する可能性が示唆された。