第104回日本精神神経学会総会

教育講演

気分障害の神経化学と臨床：最先端の状況

栄養因子・成長因子とシナプス可塑性からみたうつ病の病態メカニズム

森 信　繁（広島大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経医科学）

はじめに

抗うつ薬は脳内のノルアドレナリンやセロトニンのトランスポーターを阻害することによって，これらの神経伝達物質の濃度を亢進させ，抗うつ効果を発揮することがわかっている．しかしながらこのような再取り込み阻害作用は抗うつ薬の急性投与によってすぐに発揮されるにもかかわらず，うつ病の症状改善には少なくとも2週間以上の慢性投与が必要である．このような事実は，ノルアドレナリン・セロトニン受容体と共役した細胞内情報系の変化を介した遺伝子発現の変動が，抗うつ効果と密接に関連している可能性を示唆している．

このような抗うつ薬の標的遺伝子として筆者らは，脳の神経細胞の分化・維持に重要な役割を果たしている，脳由来神経栄養因子（brain-derived neurotrophic factor；BDNF）に焦点を当て，抗うつ薬やストレスの影響を解析してきた．その結果，抗うつ薬の慢性投与や電気けいれん処置によってラット大脳皮質前頭部や海馬でBDNF mRNA発現の亢進が得られ，逆に拘束ストレスによってBDNF mRNAの減少することがわかってきた（図1）．臨床研究の分野でも，未治療うつ病患者の血清由来BDNF濃度は健康対照者と比較して減少しており，抗うつ薬治療によって回復することなどが報告され，基礎研究から提唱されたBDNFとうつ病の関連を支持する結果となっている．

BDNFを介したneurogenesisと抗うつ効果のメカニズム

抗うつ薬投与によってBDNF発現が亢進する結果，どのような現象が脳内で誘導され抗うつ効果が得られるのかは，まだ結論の得られていない大きな問題である．BDNFは受容体trkBに結合して，trkBの細胞内ドメインであるチロシンキナーゼ活性化を介して，様々な作用を発揮することが推測されている（図2）．その中で抗うつ薬によるBDNF-trkB情報系の活性化以後の変化に関して最初に提唱されたのは，アポトーシスを抑制する遺伝子であるbcl-2の発現亢進やアポトーシスを促進させるbadの発現減少を介した，細胞保護作用の亢進である[3]．

このようなアポトーシス抑制を介したメカニズムに対して近年注目を集めているのが，BDNF発現亢進を介した神経新生（neurogenesis）促進による新規のメカニズムである[4]．Neurogenesisという現象は成人の脳でも脳室下帯（subventricular zone）や海馬の顆粒細胞層下帯（subgranular zone）で発見され，様々な精神・神経疾患との関連が示唆されている．Neurogenesisを簡単に紹介すると，神経幹細胞（type-

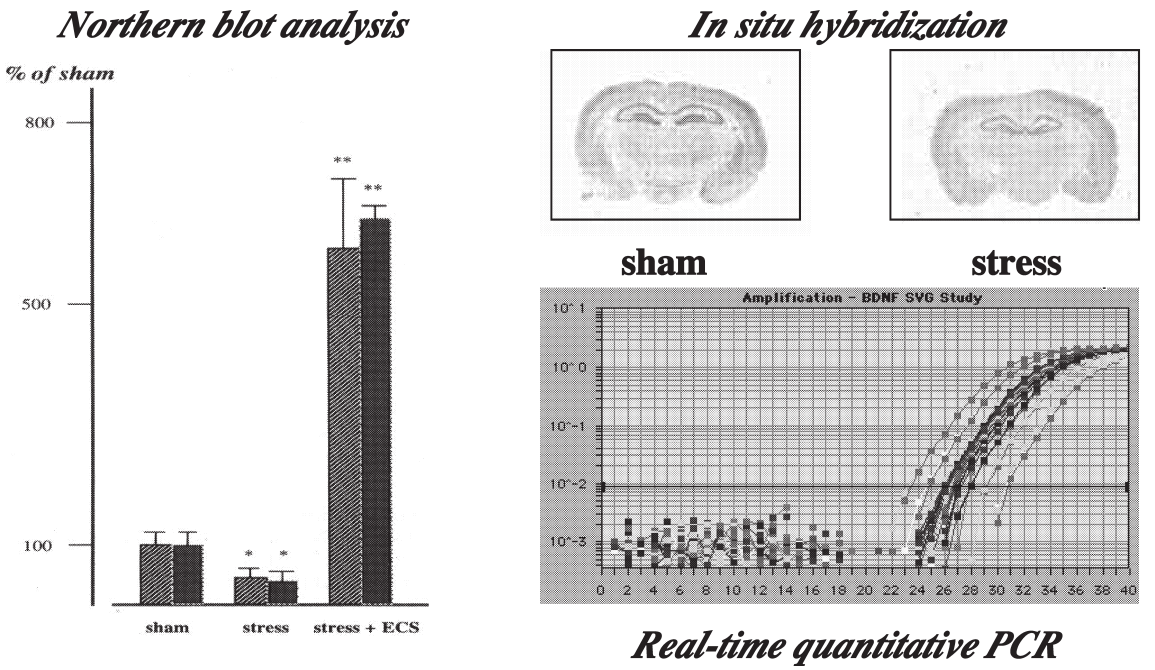

図 1　拘束ストレスおよび電気けいれん処置によるラット海馬 BDNF mRNA 発現への影響
ラット海馬 BDNF mRNA 発現は拘束ストレスによって有意に減少し，電気けいれん処置（うつ病の治療に用いられる）によって有意に増大する

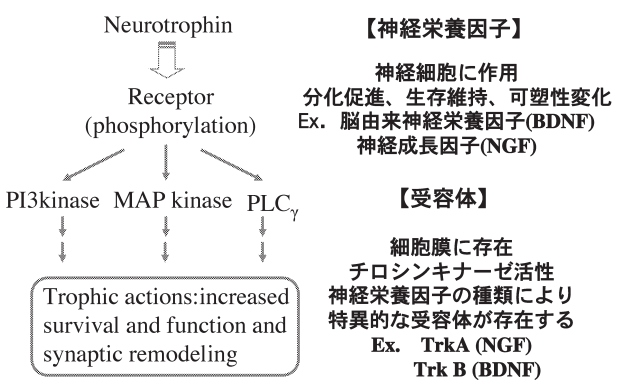

図 2　神経栄養因子（neurotrophin family）情報系とその機能
（広島大学大学院精神神経医科学　福本拓治先生のご厚意により掲載）

1 cell）が神経前駆細胞（type-2 a, -2 b；両者の差異は細胞の形態の違いにある）を経て未成熟神経細胞に分化し，海馬の顆粒細胞層（granular cell layer）に移動して周囲の神経細胞とシナプス形成を行い，成熟神経細胞として機能していく過程である．Neurogenesis と抗うつ効果の関連については，X-ray 照射を用いて海馬の neurogenesis を抑制したマウスを対象に，抗うつ薬の効果を行動学的に解析した研究結果から[8]，neurogenesis の抑制によって抗うつ効果の減弱することが報告され，抗うつ薬による neurogenesis の促進が抗うつ作用の機序ではないかと考えられるようになってきている．

BDNF がこの neurogenesis 過程にどのように関与しているのかは，まだはっきりとした結論は得られていない．しかしながら BDNF 受容体である trkB の発現を，この neurogenesis 過程に沿って調べた研究によると[2]，trkB 発現は type-1 細胞にはみられるものの type-2 細胞での発現は乏しく，成熟した神経細胞になってから再び発現がはっきりとみられている．Type-1 細胞は分化しにくい特徴があり，このような結果は BDNF が neurogenesis 過程では後半部である神経細胞の生存過程で重要な役割を果たしていることを示唆している．抗うつ薬の BDNF を介した neurogenesis への影響を，BDNF+/−マウスや trkB 以後の情報系を抑制したマウスを用いて解析した研究成果も，抗うつ薬慢性投与による BDNF の作用点は新たに作られた神経細胞の増殖や生存維持にあることを報告している[7]．

成長因子を介した neurogenesis と抗うつ効果のメカニズム

それでは抗うつ薬はどのようなメカニズムで，neurogenesis 過程の前半部に影響をおよぼしているのであろうか？　BDNF と同様に受容体部分にチロシンキナーゼをもつ栄養因子群が，neurogenesis 促進を介して抗うつ効果を誘導している可能性が提唱されてきている．具体的には末梢から投与するだけで，neurogenesis を促進させる insuline-like growth factor（IGF）-1 の関与が注目されている[1]．これまでのところIGF-1 発現が抗うつ薬によって調整されることを示した報告はないが，筆者らはうつ病発症感受性の亢進している母子分離ラットの拘束ストレス負荷によって，IGF-1 受容体系のシグナルの減少を報告しており，今後のこの領域での研究の進歩が期待されるところである[5]．

この他にも有力な候補と考えられている成長因子に，vascular endothelial growth factor（VEGF）が挙げられている．VEGF は脈管形成や血管新生に関与する分子であるが，neurogenesis 過程では未熟な神経細胞の増殖に促進的に関与することが示され，抗うつ薬との関連が検討されている[10]．ラットの海馬を対象としたストレスや抗うつ薬による研究から，ストレスによって VEGF 発現の減少や抗うつ薬慢性投与による発現の亢進が報告され，VEGF の抗うつ効果との関連が検証されてきている．

うつ病の病態メカニズムとシナプス可塑性

第 103 回日本精神神経学会でも報告したように，筆者らは養育環境と成長後のうつ病発症脆弱性について，母子分離（NI）ラットを用いた研究を行っている．筆者らは NI による成長後のうつ病モデル出現頻度を，対照（非母子分離；sham）群との間で学習性無力（learned helplessness；LH）テストを用いて解析している．その結果，NI 群（生後 2〜9 日目まで 1 h/day の NI）では成長後の LH 出現頻度は有意に増大しており，NI によって成長後にうつ病モデル状態になり易いことがわかった．

次に筆者らは，NI に曝露され LH になったラット群と Sham 群で非学習性無力状態（Non-LH）であったラットの海馬での遺伝子発現の違いを，cDNA マイクロアレイを用いて検索した．その結果，sham+non-LH 群に比べて NI+LH 群で顕著に発現が低下する遺伝子の一つに，LIMK-1 という遺伝子が含まれていることがわかった．この LIMK-1 という遺伝子はリン酸化

酵素の一つでありアクチンの脱重合に密接に関与し，ノックアウトマウスを用いた研究からポストシナプスの構築に重要な樹状突起スパインの形成に関与していることが報告されている．アレイの結果の検証を real-time quantitative PCR 法や免疫組織化学法を用いて行った結果，有意に NI＋LH ラットの LIMK-1 発現は Sham＋Non-LH ラットに比べて減少していた．この NI＋LH ラット海馬で見られた LIMK-1 発現の減少は，LH テストによる変化ではなく，NI による変化であることがわかったため，NI ラット海馬を対象に Golgi 染色法を用いて CA 3 領域の錐体細胞の樹状突起スパインの形態変化を解析した．その結果，スパインの密度には差異は検出されなかったが，NI 群のスパインは sham 群と比較して有意に長くなっていることがわかった．スパインの長さが延長していることの意義に関してはまだまだ研究が必要であるが，ラット大脳皮質での研究から細長いスパインは一過性の発現で，マッシュルーム型スパインのように持続してシナプス機能を営んでいない可能性が提唱されている[6]．このような可能性を海馬にもあてはめると，うつ病感受性の亢進の脳内メカニズムとして，一過性のスパインを介したシナプス可塑性の障害が背景にあると推論される．

また LIMK-1 の発現は microRNA-134 を介して，BDNF-trkB 情報系によって調節されていることも報告され[9]，BDNF 発現の低下は LIMK-1 を介したスパインの形成の障害を導き，BDNF 発現の亢進は逆に LIMK-1 発現の亢進を介してスパイン形成の障害を修復することが予想される．従って抗うつ薬の作用メカニズムに関して，BDNF-trkB 情報系の活性化を基盤とした，シナプス可塑性の改善による神経回路網の修復という経路も重要であると思われる．

ま と め

抗うつ薬の作用メカニズムについて，抗うつ薬慢性投与やストレスによる，BDNF をはじめとした成長因子発現変化と neurogenesis の変化から紹介した．BDNF は neurogenesis 過程の後半部である新生された神経細胞の増殖や生存維持に重要な働きをもっており，本過程の初期には BDNF 同様に抗うつ薬での発現調整が報告されている VFGF や，今後抗うつ薬との関連の解明が期待される IGF-1 などの成長因子の関与が報告されている．また BDNF-trkB 情報系は，LIMK-1 を介した樹状突起スパインの形成にも関与していることが報告されている．このような報告は，抗うつ薬投与によってスパイン形態の修復が成される可能性を意味している．抗うつ薬によるうつ病治癒の機序についてまだまだ今後の検討が必要であるも，BDNF-trkB-LIMK-1 系を介したシナプス可塑性の障害による神経回路網の機能不全が，病態の形成に密接に関与している可能性を提唱したいと思っている．

謝辞：Golgi 染色法による解析を行っていただいた，奥野浩行・尾藤晴彦，両先生に厚く御礼申し上げます．

文 献

1）Aberg, M.A., Aberg, N.D., Hedbacker, H., et al.: Peripheral infusion of IGF-1 selectively induces neurogenesis in the adult rat hippocampus. J Neurosci, 20; 2896-2903, 2000

2）Donovan, M.H., Yamaguchi, M., Eisch, A.J.: Dynamic expression of TrkB receptor protein on proliferating cells in the adult mouse dentate gyrus. Hippocampus, 18; 435-459, 2008

3）Duman, R.S., Malberg, J., Nakagawa, S., et al.: Neuronal plasticity and survival in mood disorders. Biol Psychiatry, 48; 732-739, 2000

4）Duman, R.S., Monteggia, I.M.: A neurotrophic model for stress-related mood disorders. Biol Psychiatry, 59; 1116-1127, 2006

5）Erabi, K., Morinobu, S., Kawano, K-I., et al.: Neonatal isolation changes the expression of IGF-IR and IGFBP-2 in the hippocampus in response to adulthood restraint stress. Int J Neuropsychopharmacol, 10; 369-381, 2006

6）Holtmaat, A.J.G.D., Trachtenberg, J.T., Wilberecht, L., et al: Transient and persistent dendritic

spines in the neocortex in vivo. Neuron, 45 : 279-291, 2005

7) Sairanen, M., Lucas, G., Ernfors, P., et al. : Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant drugs have different but coordinated effects on neuronal turnover, proliferation, and survival in the adult dentate gyrus. J Neurosci, 25 ; 1089-1094, 2005

8) Santarelli, L., Saxe, M., Gross C., et al. : Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. Science, 301 ; 805-809, 2003

9) Schratt, G.M., Tuebing, F., Nigh, E.A., et al. : A brain-specific microRNA regulates dendritic spine development. Nature 439 ; 283-289, 2006

10) Warner-Schmidt, J., Duman, R.S. : VEGF is an essential mediator of the neurogenic and behavioral actions of antidepressants. Proc Natl Acad Sci USA, 104 ; 4647-4652, 2007