

## 特集 気分障害の生物学的理解の最前線

## 気分障害の生物学的理解の最前線

竹林 実

気分障害の臨床においては病像の多様化・難治化が問題となっているが、生物学的成因については、1950年代にモノアミン仮説が提唱されて半世紀以上経過し、今でもなおモノアミン仮説に準拠した抗うつ薬が市場にでてきているのが現状である。一方で、1990年代からの神経科学の急速な発展に伴い、気分障害患者脳における器質的異常所見が存在すること、膨大な動物実験から脳由来神経栄養因子 (BDNF) がモノアミンと同様に抗うつ作用に関与する分子であること、などが確実視されてきている。また、今まで成人脳では起こらないと信じられていた神経の再生 (新生) が脳の海馬領域で成人でも起こることが発見され、抗うつ作用に密接な関係があることが報告されている。それらの知見は、「神経可塑性障害仮説」としてまとめられ、すでに10年以上経過している。本シンポジウムでは本仮説の再検証、現状および今後の新しい展開について議論することを目的に本シンポジウムを企画した。

吉村氏は、BDNFについて、患者血中のBDNF濃度がうつ状態と相関し、動物脳内のBDNF発現も抗うつ薬処置により増加することから、血中BDNF濃度がうつ状態の biological state marker となりうることを示した一方で、疾患特異性に欠く事実にあふれて、BDNFだけでは説明できない点も強調した。

森信氏は、BDNFの発現低下のメカニズムとして、遺伝子転写調節におけるDNAメチル化や

ヒストン修飾のいわゆる「エピジェネティクス」といわれる新しい要因・概念について紹介した。また、ストレスモデル動物でのBDNF発現低下にBDNF遺伝子の特定の領域にあるヒストンのアセチル化の変化が関与していることを示し、ヒストンの脱アセチル化阻害薬が治療に使用できる可能性も示唆した。

中川氏は、海馬神経前駆細胞から成熟神経細胞に分化する神経新生の系譜について概説し、抗うつ作用と密接な関連がある海馬神経前駆細胞の増殖・分化に対しては抗うつ薬は直接効果は示さず、気分安定薬が直接作用を示すことを報告した。抗うつ薬の神経前駆細胞への作用に関して周囲の細胞環境 (成熟神経細胞やグリア) の重要性を指摘した。

竹林氏は、グリア、特にアストロサイトに着目し、抗うつ薬がグリア由来の神経栄養因子 (GDNF) を誘導することを示し、患者血液中のGDNF濃度が低下していることを報告した。グリアにおける抗うつ薬によるGDNF誘導作用はモノアミンを介さない直接作用であり、従来型の三環系抗うつ薬に強い作用を有することから、グリアが治癒過程に重要であることを指摘した。

馬場氏は、うつ病の既往がアルツハイマー型認知症へ移行しやすいという臨床的知見に着目し、若年のうつ病患者の血中アミロイドβ蛋白の変化がアルツハイマー型認知症のパターンと同じであったことを報告し、若年うつ病でもアミロイド

代謝異常が生じ、早期から障害が生じている可能性を示唆した。

以上、気分障害の生物学的病態として、BDNF だけではなく他の分子の関与や神経-グリ

アネットワークの重要性、DNA 修飾のエピジェネティクスの要因、認知症まで視野に入れた縦断的な細胞障害などが、発表・討論され興味あるシンポジウムであった。

---