

特集 気分障害の生物学的理解の最前線

グリアに着目した新しいうつ病治療のメカニズム
——気分障害のグリア仮説から創薬へ向けて——

竹林 実

うつ病患者の死後脳において、特定の領域のグリア細胞の減少やグリア関連分子の発現低下が報告されており、神経だけではなく、グリアを含めたネットワークが病態・治療に重要であることが推測される。グリアとくにアストロサイトは脳の大多数を占め、以前は単なる神経細胞の支持組織としての認識しかなされていなかったが、グリア由来神経栄養因子 (GDNF)、BDNF など複数の神経栄養因子・成長因子の貯蔵庫であり、従来のモノアミン系と異なった様式で抗うつ薬により発現の調節を受けている。また、複数の神経栄養因子・成長因子がうつ病の病態・治療に複合的にかかわっており、中間表現型の一つとしてとらえることができる。三環系抗うつ薬 (TCA) は古典的抗うつ薬であるが、臨床的経験から未だ見逃せない有効性を有しており、TCA のグリアへの作用点に着目した研究は、創薬につながる可能性があるであろう。

<索引用語：気分障害，グリア，アストロサイト，GDNF，三環系抗うつ薬>

1. グリア仮説について

グリアは脳において、神経細胞の 50 倍以上存在し、アストロサイト、オリゴデンドロサイト、ミクログリアなどから構成されており、アストロサイトが脳内の多数を占めている。グリアの機能は、以前は単なる神経細胞の支持組織としての認識しかなされていなかったが、近年、神経栄養因子・成長因子の貯蔵・産生機能、イオン・神経伝達物質の取り込み能など多様な機能を有することが明らかとなっている。そのような背景で、いくつかのグループが、精神疾患の生物学的研究や向精神薬の作用に関して、グリアの役割の重要性について報告している。特に気分障害においては、脳画像研究や死後脳研究において、前頭前野や前部帯状回などの特定の領域では神経細胞よりもグリアの密度や大きさがより有意に減少しているという知見が集積している³⁾。動物モデルにおいても、前頭葉皮質へグリア特異的な障害を与える化

学物質を投与すると、うつ病様の行動を示すことが報告され、前述の死後脳研究の報告を支持している。一方、神経栄養因子・成長因子は中枢神経系の発育期の細胞増殖・分化だけでなく成人脳の高次機能の維持や可塑性に重要な役割を演じていることが確立してきている。近年、気分障害の病態・治療に神経栄養因子・成長因子の関与が指摘されており、したがって、グリアの機能不全と神経栄養因子・成長因子の異常が密接にかかわっている可能性 (グリア仮説) が示唆される⁶⁾。

2. 気分障害患者におけるグリア由来神経栄養因子 (GDNF) の関与

グリア特にアストロサイトは、神経栄養因子、成長因子、サイトカインの合成と遊離を営んでいる。具体的には、グリア由来神経栄養因子 (GDNF)、神経栄養因子 (NGF)、脳由来神経栄養因子 (BDNF)、線維芽細胞成長因子 (FGF)、

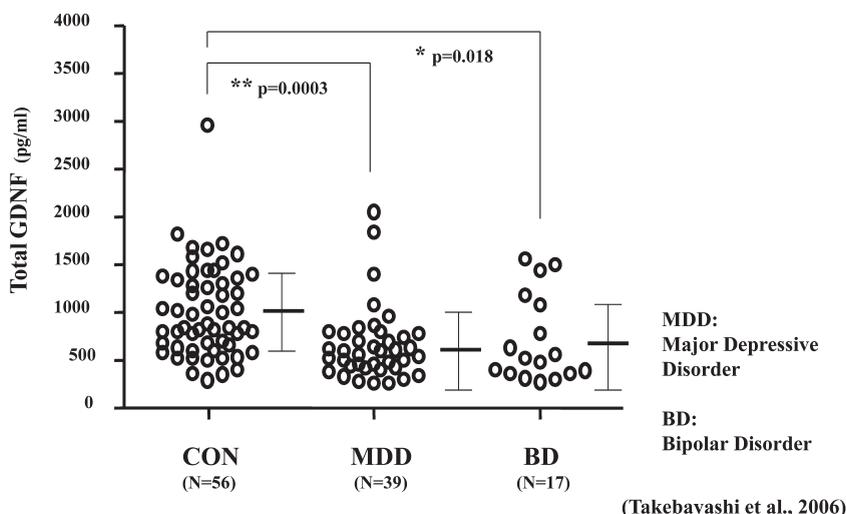


図1 気分障害患者の血中 GDNF 濃度が有意に低下している

血管内皮細胞成長因子 (VEGF), 毛様体神経栄養因子 (CNTF) などの多種の栄養因子・成長因子の合成・遊離をオートクラインまたはパラクライン的に行っており, グリア自身や近傍の神経細胞に対して放出され作用を及ぼしていると考えられる⁴⁾.

グリア由来の神経栄養因子である GDNF は, ラットのグリア細胞株から発見され, ドーパミン神経や他の神経系の保護作用を有し, TGF- β スーパーファミリーに属し, Ret, GFR α , NCAM が受容体として知られている. 脳全体に広く分布し, 脊髄, 腎臓などの臓器にも存在する. ヘテロノックアウト動物を用いた検討などから, GDNF が, 神経新生促進, 認知機能改善や薬物依存の抑制などの高次脳機能に関与することが知られている. GDNF や同じファミリーである neuritin においてパーキンソン病の患者を対象とした臨床試験が行われている.

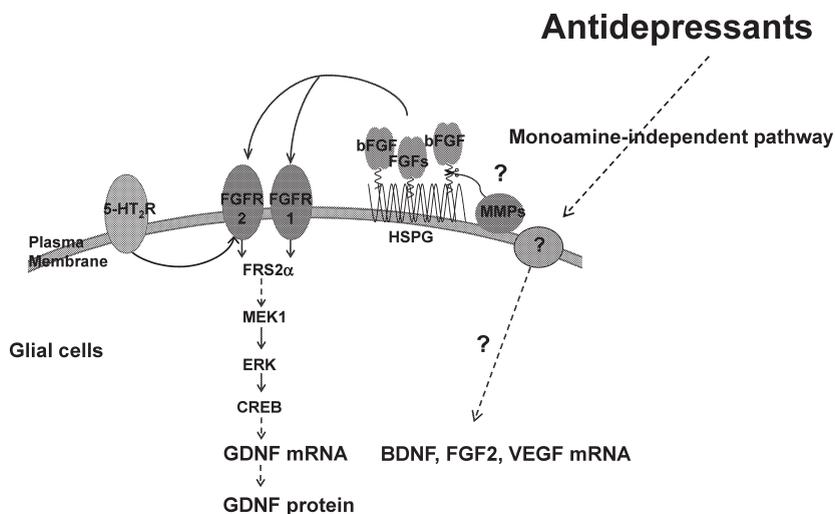
BDNF については今までに, 気分障害において精力的に研究されており, 抗うつ治療の効果が少なくとも一部は関与していることが示されている. 最近では, BDNF だけでなく, 神経新生の調節に重要な役割を有する FGF2 や VEGF も気分障害に関連することが報告されており, このこと

は, 気分障害の病態・治療において, 複数の神経栄養因子・成長因子が一つのシステムとして, おそらく中間表現型として関与することを意味しているであろう.

われわれは, 気分障害患者の血液中の GDNF 濃度を検討したところ, 健常者と比較して有意に低下していることを報告した⁵⁾ (図1). その後, 他施設でも追試され, うつ状態では血中 GDNF は低下し, 治療により状態依存的に改善することが報告されている. うつ病患者死後脳においても, 一部の領域で GDNF 濃度が変化していることが報告されている. 問題点としては血中の GDNF は由来が, グリア, 神経, 腎臓, 生殖器など候補は挙げられるが, 現在のところ全く不明であるため, 今後脳内と血中 GDNF の関連についての検討が必要な点である.

3. アストロサイトにおける抗うつ薬の神経栄養因子・成長因子の誘導作用

われわれは, ヒトアストロサイト (NHA), ラット C6 細胞 (グリアのモデル細胞) において, 抗うつ薬の処置が GDNF の合成・遊離を増加させることを報告している^{1,2)}. この作用は, いくつかの抗精神病薬, 抗不安薬, 抗コリン薬, 抗ヒ



(Tsuchioka et al., 2008, Takebayashi et al., 2009改変)

図2 グリア細胞における抗うつ薬の作用メカニズム

スタミン薬などではみられないため、抗うつ薬に選択的であると考えられる。また、この抗うつ薬による GDNF 誘導作用は、詳細な検討を行ったところ、意外なことにモノアミン系（トランスポーター・受容体）を介していなかった。一方で、抗うつ薬による GDNF 誘導作用は、主要な細胞内情報伝達系の酵素である ERK の急性の活性化とそれに続く転写因子 CREB の活性化を介していた。抗うつ薬による GDNF 遊離量と ERK の急性の活性化の大きさはお互い有意な正の相関を示すことから、抗うつ薬はアストロサイトへ直接作用し、ERK-CREB 経路を活性化して、GDNF が合成される可能性が推測された^{1,2)}。さらに、検討したところ抗うつ薬による ERK の活性化は何段階もステップがあり、その中の一つとしてチロシン酸化酵素の一つである FGFR キナーゼを介することが判明した^{6,7)} (図2)。

ラット初代大脳皮質アストロサイトにおいて、GDNF 以外の神経栄養因子・成長因子についても検討を行った。抗うつ薬処置は GDNF だけでなく、FGF2, VEGF, BDNF の合成 (mRNA) も有意に増加させた。したがって、こ

れらのことは前述の気分障害の病態・治療において、複数の神経栄養因子・成長因子が中間表現型として関与する可能性を支持しているのかもしれない。

4. 三環系抗うつ薬 (TCA) にはモノアミン系を介さない未知の作用点がグリアに存在するのではないか？

グリアにおける抗うつ薬による GDNF や他の神経栄養因子・成長因子の誘導作用は新規抗うつ薬 (SSRI や SNRI など) よりも TCA などの従来型抗うつ薬のほうが強い傾向を有していた^{2,6)} (図3)。一方、臨床的にも入院を必要とする重症うつ病やメランコリー型うつ病では TCA のほうが SSRI よりも効果が上回るとする報告があり、SSRI/SNRI から TCA への変更が効果的である症例を臨床現場でもしばしば経験する。さらに TCA のほうが SSRI/SNRI よりも躁転のリスクが高いことが一般的に知られている。

イミプラミンに抗うつ作用があることが偶然発見された経緯からもわかるように、TCA はいわゆる多機能薬剤 (Multi-functional drug, dirty

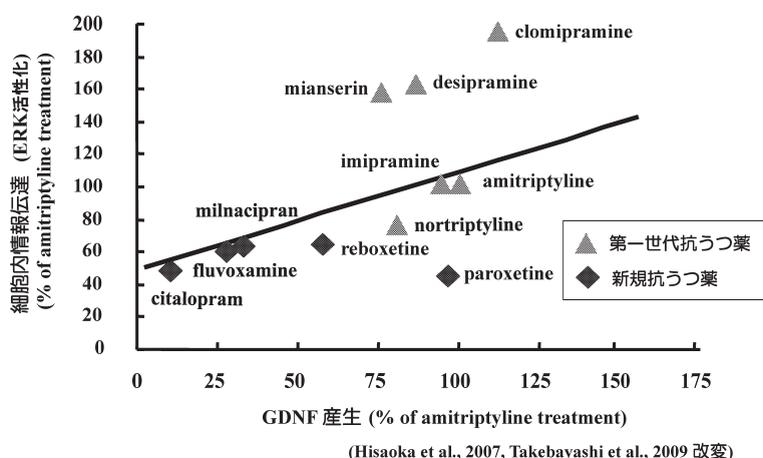


図3 グリアにおいて、第一世代抗うつ薬が新規抗うつ薬より神経栄養因子発現・情報伝達作用が強い傾向がある

drug) であり、その後モノアミン仮説が導かれ、選択性の高い SSRI/SNRI が開発され、現在汎用されるに至っている。従って、SSRI/SNRI が開発される途中で、TCA の有するパンチの利いた作用が失われかけている可能性があるのではないだろうか？ その作用は、グリアを介している可能性はないだろうか？ そのような可能性を想定して、現在、抗うつ薬のグリアにおけるモノアミン系を介さない作用点・標的分子をアフィニティクロマトグラフィとプロテオミクス的手法を用いて探索中である。このようなグリアの情報伝達経路および分子に着目した創薬は、うつ病治療の新しい戦略となる可能性があるであろう。

5. 結 語

気分障害におけるグリア仮説について概説した。グリアは GDNF, BDNF など複数の神経栄養因子・成長因子の貯蔵庫であり、従来のモノアミン系と異なった様式で抗うつ薬により発現の調節をうけている。また、複数の神経栄養因子・成長因子が病態・治療に複合的にかかわっており、中間表現型の一つとしてとらえることができる。TCA は古典的抗うつ薬であるが、臨床的経験から未だ見逃せない有効性を有しており、TCA の

グリアへの作用点に着目した研究は、創薬につながる可能性があるであろう。いずれにしても神経だけではなく、グリアを含めたネットワークを気分障害の病態・治癒過程の場として認識する必要がある。

謝 辞

共同研究者である久岡一恵先生、土岡麻美先生、仲田義啓先生、梶谷直人君、矢野遼也君に深く感謝いたします。

文 献

- 1) 久岡一恵, 竹林 実: グリア細胞における抗うつ薬の薬理作用—グリア細胞株由来神経栄養因子 (GDNF) の観点から—。日本神経精神薬理学雑誌, 27; 173-179, 2007
- 2) Hisaka, K., Takebayashi, M., Tsuchioka, M., et al.: Antidepressants increase glial cell line-derived neurotrophic factor production through monoamine independent activation of protein tyrosine kinase and extracellular signal-regulated kinase in glial cells. J Pharmacol Exp Ther, 321; 148-157, 2007
- 3) 池田研二: 気分障害に組織病理学的異常はあるか? 精神医学, 52; 353-364, 2010
- 4) 竹林 実, 久岡一恵, 土岡麻美: 気分障害と神経栄養因子・成長因子について 精神科, 6; 268-271, 2005

5) Takebayashi, M., Hisaoka, K., Nishida, A., et al.: Decreased levels of whole blood glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in remitted patients with mood disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 9; 607-612, 2006

6) Takebayashi, M., Hisaoka, K., Tsuchioka, M.: Glial dysfunction in mood disorders: the role of GDNF. *Recent Developments on Depression Research* (ed. by

Shirayama, Y., Chaki, S.). *Reserch Signpost, Kerala*, p. 125-143, 2009

7) Tsuchioka, M., Takebayashi, M., Hisaoka, K., et al.: Serotonin (5-HT) induces glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) mRNA expression via the transactivation of fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) in rat C6 glioma cells. *J Neurochem*, 106; 244-257, 2008
