

特集 精神疾患の病態研究の最前線

精神疾患の神経炎症仮説

門司 晃

精神科臨床の現場でいまだ有用な精神障害の分類に、「機能的な精神疾患」と「器質性精神疾患」の二大分類法がある。後者は病歴や MRI をはじめとする画像検査法によって、「器質的原因」が推定されるもので、アルツハイマー病のような神経変性疾患がその代表となる。一方、気分障害や統合失調症は機能的な精神疾患の代表である。本来の定義上からは不明であるはずの機能的な精神疾患における「器質的原因」の存在が神経画像などの進歩によって次第に明らかになってきている。神経変性疾患の成因として従来から重視されている神経炎症が、うつ病や統合失調症においても関与している可能性が近年の研究から指摘された。ミクログリアは脳内マクロファージとして、中枢神経系の神経炎症の中心的役割を果たす。活性化ミクログリア由来の炎症性サイトカインやフリーラジカルは、シナプス病変、神経新生抑制、白質病変形成などの組織学的変化を通じて、機能的な精神疾患の病態生理に深く関与している可能性がある。神経炎症は各々の精神疾患の根本的な原因ではないかもしれないが、精神疾患のいわゆる急性期（発病初期、再燃期、自殺企図時など）に顕在化し、各々の疾患の予後に重要な影響を与えている可能性が考えられる。

＜索引用語：神経炎症、抗うつ薬、抗精神病薬、ミクログリア＞

1. はじめに

精神障害の分類に、「機能的な精神疾患」と「器質性精神疾患」の二大分類法がある。後者は画像検査を含む諸検査や病歴などから、いわゆる器質的障害が推定される精神疾患を総称する。臨床的な器質性疾患の急性期の代表的な症状はせん妄であり、慢性期の代表的な症状は認知機能の低下・人格変化とされる。実際の精神科臨床の場面では、まずは「器質性精神疾患」の可能性を最初に検討・除外してから、「機能的な精神疾患」の診断を考える。なぜならば、「器質性精神疾患」の原因が内分泌疾患であれば、ホルモン補充などの内科的治療が優先されるし、慢性硬膜下血腫や正常圧水頭症であれば、脳外科的治療が優先される。この手続きを無視した精神科治療は、本来治療可能な精神疾患を慢性化・不可逆性化させることになる。このことが、最新の疾患分類からは姿を消し

つつあるものの、「機能的な精神疾患」と「器質性精神疾患」の二大分類法がいまだ臨床的有用性を失わない大きな理由と考えられる。一方、画像診断法を含む脳科学の進歩に伴い、気分障害や統合失調症がその代表である機能的な精神疾患にも、「器質的」障害の側面があることが次第に明らかになってきている。典型的なものが頭部 MRI の VBM (voxel based morphometry) 法によって強調されている統合失調症における病初期の進行性の脳萎縮である。さらに神経線維の微細な変化を描出可能とし、神経線維の集合体である白質における病変の検出に強力な武器となる MRI 拡散テンソル画像によって、統合失調症を中心に、気分障害、強迫性障害、自閉性障害でも異常所見が指摘されている^{10,35,45)}。これらの異常所見の成因を検索し、そこに新しい機能的な精神疾患の治療的アプローチを見出そうとするのが我々の方法論で

ある。

2. 神経炎症の観点からみたうつ病と認知症の関係は？

前項では、機能的な精神障害と器質的な精神障害の二大分類法を取り上げたが、実際には両者の移行ないしは中間型があることは、臨床家には自明のことである。典型的なものにうつ病と認知症との関係がある。老年期うつ病の症状の特徴としては、うつ病の中核的症状である抑うつ気分を自ら訴えることが少なく、一方記憶障害や反応や動作の緩慢化が目立ち、認知症との鑑別が問題になり、「うつ病性仮性認知症 (depressive pseudo-dementia)」と呼ばれている。抗うつ薬治療によりこれらの症状は改善するが、さらに臨床的観察を継続していくと、認知症に移行していく危険性が高いことは従来から指摘されていた。一方、アルツハイマー病の初期にうつ状態を合併するという報告も多い。したがって、うつ病が認知症のリスクファクターであるかどうかを調べるには、うつ病の発症から認知症までの期間を種々考慮しておく点が重要である。その点を検討した報告では、25年以上前のうつ状態であっても、アルツハイマー病発症リスクは約1.7倍になるとされている。また、うつ病が再燃して、入院回数が増えるほど、認知症のリスクが高まるという報告もある。さらに、アルツハイマー病の死後脳研究において、大うつ病の既往のある患者群では、老人斑や神経原線維変化などの病理変化がより強く、生前の認知機能障害の進行もより早かったと報告されている。認知症特にアルツハイマー病の前段階として注目されているMCI (mild cognitive impairment) において、うつ病を合併したMCIでは3年間の観察期間中にアルツハイマー病の発症率が約2.5倍になったと報告されている。これらの報告は、老年期うつ病のみに限らず、気分障害全体がアルツハイマー病を含む認知症のリスクファクターとなることを示し、適切な気分障害への治療介入が認知症への予防となりうる可能性を示唆していると考えられる。実際に、最近のデンマークにおけ

る大規模疫学研究では、長期間の気分障害の治療が認知症への移行を、ある程度予防しうる可能性が指摘された^{23,24,50}。それでは、この予防効果はどのような機序でもたらされるのであろうか？気分障害は単極性障害（うつ病）と双極性障害（躁うつ病）とに大まかに分けられる。これは躁病成分を含むかどうかということに基づくが、双極性障害ではリチウムを含む気分安定薬が主剤となり、単極性障害ではSSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）などの抗うつ薬が主剤となる。リチウムはGSK-3 (glycogen synthetase kinase-3) の抑制効果を有し、Bcl-2やBDNF (brain-derived neurotrophic factor) の効果を増強する。この結果、リチウムは神経細胞に対して、直接的な保護作用があると考えられる。一方、抗うつ薬にはこのような作用は明瞭ではない。そこで我々は神経免疫システムに対する作用に注目した。

アルツハイマー病やパーキンソン病のような神経変性疾患では、神経免疫システムの異常がその病態生理に深く関与するとされている（図1）。神経免疫システムの異常による慢性の炎症状態のためにミクログリアやアストロサイトなどの免疫担当細胞からの炎症性サイトカインやフリーラジカルの持続的な産生亢進が認められるが、気分障害においても同様の状態が生じているとの報告が最近数多くなされている。例えば、気分障害患者の血中CRP、炎症性サイトカインや接着分子の高値と症状重症度、治療抵抗性との関連や、これらのデータの症状消褪後の正常化が報告されている^{1,8,40}。IFN γ やTNF α などの炎症性サイトカインやフリーラジカルはそれ自体が神経細胞、神経幹細胞やオリゴデンドロサイトに対する組織障害性を有し、気分障害脳に認められるシナプス病変、神経新生抑制、白質病変などの組織学的変化をもたらす可能性がある^{3,4,31,38}。一方、炎症性サイトカインはserotoninの原材料であるアミノ酸tryptophan代謝経路の1つである、tryptophan-kynurenine pathwayの律速酵素である、indoleamin 2,3 dioxygenase (IDO)などを活性化させる作用を有するために、serotoninの産生が

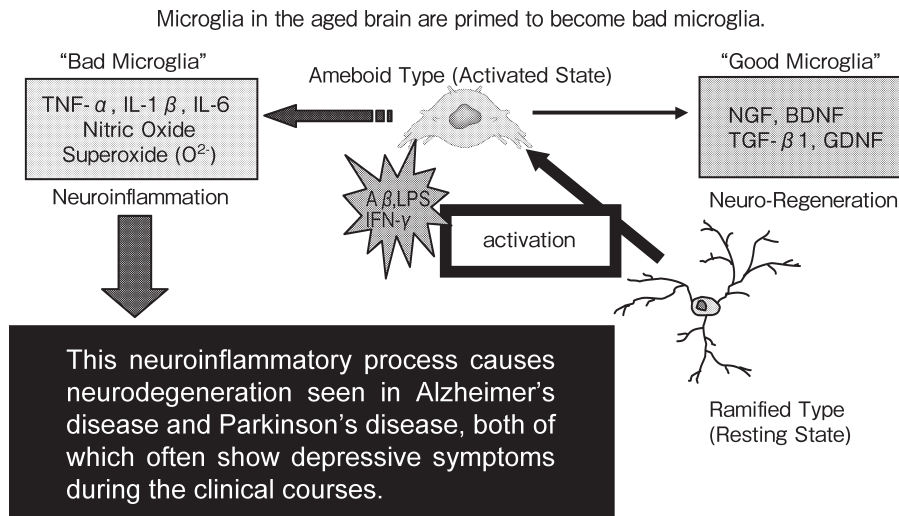


図1 神経変性疾患におけるミクログリア活性化のメカニズム

減少する。また、炎症性サイトカインは serotonin transporter の活性も高めるために、さらに serotonin が不足し、うつ病の悪化に繋がる⁶³⁾。C 型肝炎治療などに汎用される IFN α は高い頻度で、気分障害を発症させるが、上記のような、うつ病のモノアミン（セロトニン）仮説にも合致したメカニズムで病態をもたらす可能性が近年指摘されている（図2）。また、細菌由来の催炎症物質である lipopolysaccharide (LPS) のげっ歯類への全身投与は、運動量低下・食欲低下・体重減少などの、ヒトのうつ病に類似した行動 (sickness behavior) を起こし、さらに抗うつ効果のスクリーニングテストである FST (forced swimming test) において、陽性（強制水泳後の無動時間の延長）所見を示す。LPS 投与によって誘導される炎症性サイトカインはレプチンの産生・放出を促進することで、視床下部を通じて、食欲低下・体重減少を持続させる^{6,49)}。古典的には成体脳では新たに神経細胞は作れないと考えられていたが、近年の研究では海馬歯状回顆粒下細胞層や側脳室外壁の脳室下帯で、いわゆる神経新生が生じることが証明されている。種々の抗うつ薬投与だけでなく、気分安定薬や電気痙攣刺激により、海馬の神経新生が促進される。一方、精

神疾患に頻発する睡眠障害そのものが神経新生を抑制することも近年指摘されている。マウスの海馬神経新生を X 線照射によって阻害すると、抗うつ薬慢性投与に伴う行動変化が生じなくなることにより、神経新生が抗うつ薬の発現メカニズムに不可欠である可能性が示された。この X 線照射は脳内の炎症をもたらすが、抗炎症剤の投与によって、その神経新生抑制効果が回復することも報告された。これは神経炎症が神経新生の強い抑制因子であること示唆している^{9,19,20,26,37,43,51)}。精神的・身体的ストレスが、気分障害などの精神疾患と深く関与することは周知の事実である。ストレスに対する反応として、視床下部-下垂体-副腎皮質 (hypothalamic-pituitary-adrenal: HPA) 系を介して、副腎皮質ステロイドであるグルココルチコイドの分泌が増加する。この反応が一過性・短期間で収束すれば、生体の適応反応だが、慢性・長期的に持続すると中枢神経系に対して、有害な作用をもたらすことになる。炎症性サイトカインはこの HPA 系の活性化も惹起することも知られている。血中グルココルチコイドが長期に高値に維持されると、記憶形成に重要な海馬錐体細胞や顆粒細胞数の脱落やシナプスを形成する spine の減少が生じるとともに海馬における

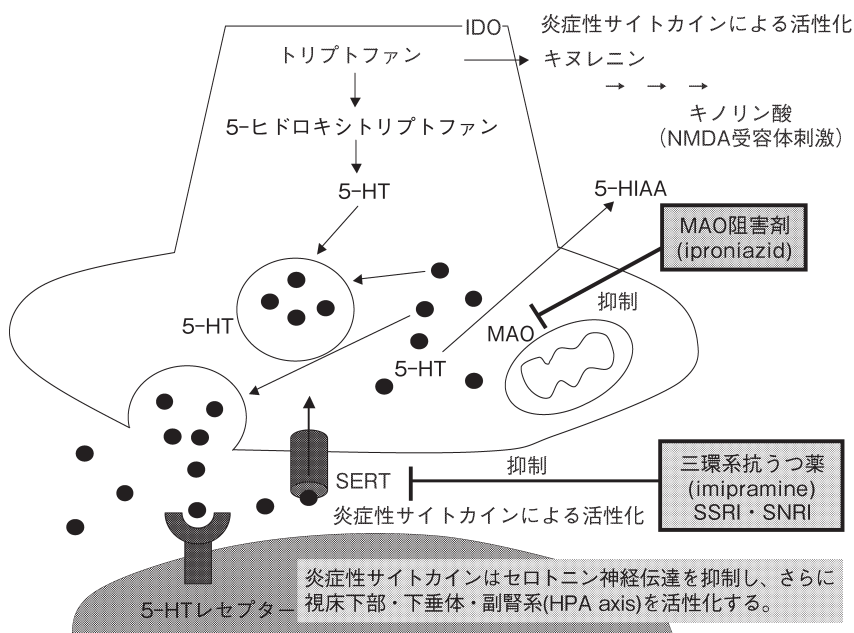


図2 モノアミン (セロトニン) 仮説と炎症性サイトカイン

5-HT: セロトニン, SERT: セロトニントランスポーター, IDO: インドールアミン 2,3 オキシダーゼ, MAO: モノアミンオキシダーゼ

BDNF の減少や神経新生の抑制が起きる。海馬錐体細胞や顆粒細胞はグルコルチコイド受容体 (GR) を脳内で最も高密度に含む場所であり、HPA システムに抑制をかける重要な部位である。したがって、グルコルチコイドの海馬神経毒性により、HPA 系へのネガティブフィードバック機構の破綻が生じ、HPA 系がさらに過活動の状態となる。また、前述の tryptophan - kynurenine pathway の活性化の結果として、quinolinic acid のような、NMDA 受容体刺激作用をもつ神経細胞障害性物質の産生が亢進する。これらのプロセスによって、慢性的炎症状態では脳の変性がゆるやかに進行することになる。このことは、炎症性サイトカインやフリーラジカルの神経細胞障害性と共に気分障害が認知症へと進展することをうまく説明していると考えられる^{5,29)} (図2)。一方、糖尿病や心血管障害あるいは癌などの身体疾患には気分障害の合併が多いが、これら身体疾患の病態の背景には慢性的炎症性変化が

あることがすでに明らかにされている。さらに興味深いことに、糖尿病はアルツハイマー病のリスクを約2~3倍にするとの報告が近年なされている。したがって、神経炎症の機序は気分障害および糖尿病がアルツハイマー病のリスク因子となる共通病因である可能性が示唆される^{25,34,39)}。

3. 抗うつ薬や抗精神病薬に 神経炎症調節作用はあるのか？

神経免疫系、特に自然免疫系 (innate immunity) においては、ミクログリアは最も重要な役割を果たす。ミクログリアは中枢神経系細胞の約10%程度を占め、「脳マクロファージ」とも呼ばれて、神経細胞、アストロサイト、オリゴデンドロサイトとは異なる中胚葉由来の細胞とされているが、その起源については諸説がある^{11,12)}。ミクログリアは LPS, IFN γ , アルツハイマー病老人斑の主成分である A β などによって活性化されて、炎症性サイトカインやフリーラジカルを産生する。

さらに、最近の研究では心理的ストレスがミクログリア活性化をもたらす可能性も示唆されている^{14,52)}。我々や他の研究者の最近の報告で、SSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害薬) や TCA (三環系抗うつ薬) といったクラスとは無関係に、一部の抗うつ薬は活性化ミクログリアからの炎症性サイトカインやフリーラジカルの産生抑制効果を有することが明らかにされた^{13,15,17,28,32,33,46,47)}。本来は統合失調症の治療薬である抗精神病薬は、精神病性うつ病などの重症のうつ病や双極性障害に対しても臨床利用される。興味深いことに、一部の抗精神病薬にもミクログリア活性化抑制作用を有することが近年明らかになった。また、その抑制効果は非定型精神病薬のほうが定型抗精神病薬よりも高い傾向にあることが示唆されている^{2,16,21,22,56)}。

抗うつ薬の慢性投与によって、セロトニンおよびノルアドレナリン受容体を介して、神経栄養因子の一つである BDNF およびその受容体である trkB の発現が増加することが知られている。BDNF は海馬で含有量が高く、学習・記憶やシナプス伝達の長期増強 (long-term potentiation: LTP) の成立などに深く関与している。ラット海馬の BDNF 発現は、長期間の拘束ストレスの負荷によって減少することが示されている。種々の抗うつ薬投与だけでなく、気分安定薬や電気痙攣刺激でも海馬の BDNF 発現は増加する。うつ病モデルラットにおいて、BDNF 脳内投与が抗うつ効果を発揮することや、うつ病患者の血清中 BDNF レベルの減少や抗うつ薬投与によるその正常化も指摘されている。BDNF そのもののミクログリアに対する影響を調べた研究は乏しいが、我々は、BDNF 前処置によって、IFN γ によって誘導された活性化ミクログリア由来の NO 産生を抑制することを最近報告した⁴¹⁾。

4. 精神疾患全般における

ミクログリア活性化の意義は何か？

実際の精神障害のプロセスにおいて、ミクログリア活性化はどのような役割を果たしているのだ

ろうか？ ミクログリア活性化は PK11195 のような末梢性ベンゾジアゼピン受容体のリガンドによる PET イメージングが可能であり、アルツハイマー病などの神経変性疾患での報告は多い。統合失調症の発症初期では有意にミクログリア活性化が亢進しているとの報告があるが、慢性期統合失調症では必ずしもそのような所見は認められなかった。また、うつ病および統合失調症死後脳における組織学的検討では、生前診断に関係なく自殺者の死後脳においてのみ、ミクログリア活性化の所見が前頭前野や帯状回で認められている^{7,55,57,60)}。数は少ないものの、ヒトに関するこれらの報告から推測すると、ミクログリア活性化は各々の精神疾患の根本的な原因ではないかもしれないが、精神疾患のいわゆる急性期 (発病初期、再燃期、自殺企図時など) に顕在化し、各々の疾患の予後に重要な影響を与えている可能性が考えられる。最初に器質性精神疾患の急性症状の代表に、せん妄状態を挙げたが、この際にも活性化ミクログリア由来の炎症性サイトカインの作用により、せん妄状態が認知機能の低下に移行する可能性が指摘されている。さらに、器質性精神疾患の急性期に頻度は少ないものの認められる全身痙攣発作にもミクログリア活性化の関与が近年指摘されている^{36,61)}。このように、ミクログリア活性化は広く精神疾患の急性期に顕在化し、病態の難治化・不可逆性化をもたらすと考えられる (図 3)。

5. おわりに

精神疾患における神経炎症仮説をミクログリア活性化を中心に概説した。テトラサイクリン系の抗生物質であるミノサイクリンが種々の神経精神疾患の治療に有用である可能性が近年指摘されているが、気分障害や統合失調症もその中に含まれる。ミノサイクリンの神経系への作用のうち、ミクログリア活性化抑制はその重要な作用の 1 つである。このことから、ミクログリア活性化抑制作用が気分障害や統合失調症の治療に有効に働いている可能性が示唆される^{30,42,48)}。また、しばしばうつ病を合併する神経因性疼痛では P2X4 受容

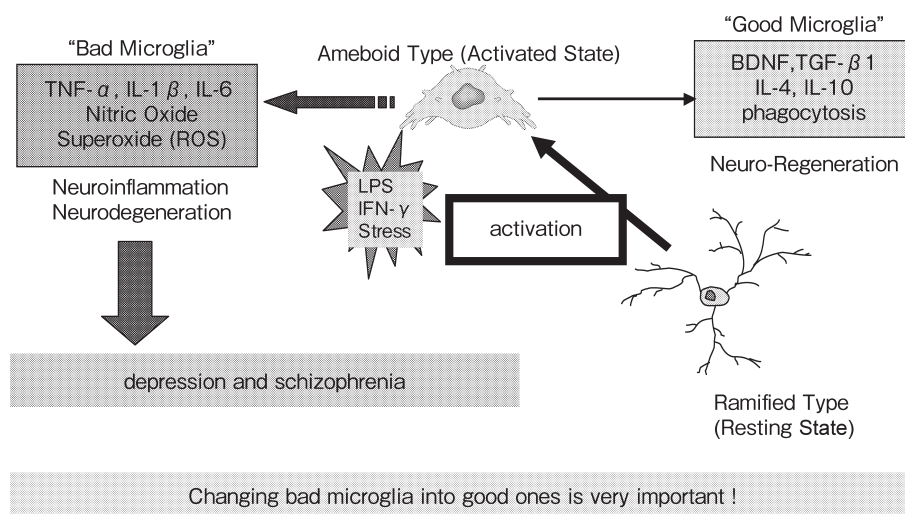


図3 機能的な精神疾患におけるミクログリア活性化のメカニズム

体を過剰発現するミクログリア活性化が脊髄後角で認められ、病因への深い関与が指摘されている¹⁸⁾。本稿ではミクログリア活性化を炎症性サイトカインやフリーラジカルの産生といった言わば負の側面から紹介したが、実際には活性化ミクログリアはIL-4やIL-10などの抗炎症性サイトカイン、BDNF、TGF- β などの産生や異物除去能(貪食能)といった正の側面を有する。一般的には、ミクログリア活性化は加齢とともに負の側面が強まるとされている。したがって、ミクログリア活性化の性質を、いかにして負から正の方向に変えるかが重要となると考えられる^{11,53)}。また、組織障害性の炎症性サイトカインやフリーラジカルの働きを直接抑制する方法も考えられる。実際に、COX-2阻害剤やアスピリン、抗サイトカイン抗体、抗酸化剤の精神疾患への有効性も一部指摘されている^{27,44,58,59)}。したがって、精神疾患、特に急性期の「抗炎症療法」が精神疾患の長期予後を改善する有力な方法となる可能性を指摘して本稿を終えることとする。

九州大学医学部精神科分子細胞学研究室のメンバー(加藤隆弘, 溝口義人, 堀川英喜, 関善弘, 佐藤(笠井)美那, 山内佑允)の日頃の協力に感謝いたします。

文 献

- 1) Anisman, H.: Cascading effects of stressors and inflammatory immune system activation: implications for major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci*, 34; 4-20, 2009
- 2) Bian, Q., Kato, T., Monji, A., et al.: The effect of atypical antipsychotics, perospirone, ziprasidone and quetiapine on microglial activation induced by interferon- γ . *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32; 42-48, 2008
- 3) Buntinx, M., Gielen, E., Van Hummelen, P., et al.: Cytokine-induced cell death in human oligodendroglial cell lines. II: Alterations in gene expression induced by interferon- γ and tumor necrosis factor- α . *J Neurosci Res*, 76; 846-861, 2004
- 4) Buntinx, M., Moreels, M., Vandenabeele, F., et al.: Cytokine-induced cell death in human oligodendroglial cell lines: I. Synergistic effects of IFN- γ and TNF- α on apoptosis. *J Neurosci Res*, 76; 834-845, 2004
- 5) Caraci, F., Copani, A., Nicoletti, F., et al.: Depression and Alzheimer's disease: neurobiological links and common pharmacological targets. *Eur J Pharmacol*, 626 (1); 64-71, 2010
- 6) Dantzer, R., O'Connor, J.C., Freund, G.G., et al.: From inflammation to sickness and depression: when

the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*, 9 ; 46-56, 2008

7) Doorduyn, J., de Vries, E.F., Willemsen, A.T., et al. : Neuroinflammation in schizophrenia-related psychosis: a PET study. *J Nucl Med*, 50 (11) ; 1801-1807, 2009

8) Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., et al. : A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*, 67 ; 446-457, 2009

9) Ekdahl, C.T., Claassen, J.H., Bonde, S., et al. : Inflammation is detrimental for neurogenesis in adult brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100 ; 13632-13637, 2003

10) Fields, R.D. : White matter in learning, cognition and psychiatric disorders. *Trends Neurosci*, 31 (7) ; 361-370, 2008

11) Graeber, M.B., Streit, W.J. : Microglia : biology and pathology. *Acta Neuropathol*, 119 ; 89-105, 2010

12) Hanisch, U.K., Kettenmann, H. : Microglia : active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nat Neurosci*, 10 ; 1387-1394, 2007

13) Hashioka, S., Klegeris, A., Monji, A., et al. : Antidepressants inhibit interferon-gamma-induced microglial production of IL-6 and nitric oxide. *Exp Neurol*, 206 ; 33-42, 2007

14) Hinwood, M., Morandini, J., Walker, F.R. : Evidence that microglia mediate the neurobiological effects of chronic psychological stress on the medial prefrontal cortex. *Cerebral Cortex* (in press)

15) Horikawa, H., Kato, T.A., Mizoguchi, Y., et al. : Inhibitory effects of SSRIs on IFN- γ induced microglial activation through the regulation of intracellular calcium. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34 (7) ; 1306-1316, 2010

16) Hou, Y., Wu, C.F., Yang, J.Y., et al. : Effects of clozapine, olanzapine and haloperidol on nitric oxide production by lipopolysaccharide-activated N9 cells. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30 ; 1523-1528, 2006

17) Hwang, J., Zheng, L.T., Ock, J., et al. : Inhibition of glial inflammatory activation and neurotoxicity by tricyclic antidepressants. *Neuropharmacology*, 55 ; 826-834, 2008

18) Inoue, K., Tsuda M. : Microglia and neuropath-

ic pain. *Glia*, 57 ; 1469-1479, 2009

19) Iosif, R.E., Ekdahl, C.T., Ahlenius, H., et al. : Tumor necrosis factor receptor 1 is a negative regulator of progenitor proliferation in adult hippocampal neurogenesis. *J Neurosci*, 26 ; 9703-9712, 2006

20) Kaneko, N., Kudo, K., Mabuchi, T., et al. : Suppression of cell proliferation by interferon-alpha through interleukin-1 production in adult rat dentate gyrus. *Neuropsychopharmacology*, 31 ; 2619-2626, 2006

21) Kato, T., Mizoguchi, Y., Monji, A., et al. : Inhibitory effects of aripiprazole on interferon-gamma-induced microglial activation via intracellular Ca²⁺ regulation in vitro. *J Neurochem*, 106 ; 815-825, 2008

22) Kato, T., Monji, A., Hashioka, S., et al. : Risperidone significantly inhibits interferon-gamma-induced microglial activation in vitro. *Schizophr Res*, 92 ; 108-115, 2007

23) Kessing, L.V., Sondergard, L., Forman, J.L., et al. : Antidepressants and dementia. *J Affect Disord*, 117 ; 24-29, 2009

24) Kessing, L.V., Forman, J.L., Andersen, P.K. : Does lithium protect against dementia? *Bipolar Disord*, 12 (1) ; 87-94, 2010

25) Kolb, H., Mandrup-Poulsen, T. : The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation. *Diabetologia*, 53 (1) ; 10-20, 2010

26) Koo, J.W., Duman, R.S. : IL-1beta is an essential mediator of the antineurogenic and anhedonic effects of stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105 ; 751-756, 2008

27) Laan, W., Grobbee, D.E., Selten, J.-P., et al. : Adjuvant aspirin therapy reduces symptoms of schizophrenia spectrum disorders : results from a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 71 ; 520-527, 2010

28) Lee, C.H., Park, J.H., Yoo, K.-H., et al. : Pre- and post treatments with escitalopram protect against experimental ischemic neuronal damage via regulation of BDNF expression and oxidative stress. *Exp Neurol*, 229 ; 450-459, 2011

29) Leonard, B.E. : Inflammation, depression and dementia : Are they connected? *Neurochemical Research*, 32 ; 1749-1756, 2007

- 30) Levkovitz, Y., Mendlovich, S., Riwkes, S., et al.: A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 71 (2) ; 138-149, 2010
- 31) Li, J., Baud, O., Vartanian, T., et al.: Peroxynitrite generated by inducible nitric oxide synthase and NADPH oxidase mediates microglial toxicity to oligodendrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102 ; 9936-9941, 2005
- 32) Lim, C.M., Kim, S.W., Park, J.Y., et al.: Fluoxetine affords robust neuroprotection in the postischemic brain via its anti-inflammatory effect. *J Neurosci Res*, 87 ; 1037-1045, 2009
- 33) Liu, D., Wang, Z., Liu, S., et al.: Anti-inflammatory effects of fluoxetine in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated microglial cells. *Neuropharmacology*, 61 ; 592-599, 2011
- 34) Luchsinger, J.A.: Adiposity, hyperinsulinemia, diabetes and Alzheimer's disease: an epidemiological perspective. *Eur J Pharmacol*, 585 (1) ; 119-129, 2008
- 35) Ma, N., Li, L.J., Shu, N., et al.: White matter abnormalities in first-episode, treatment-naïve young adults with major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 164 ; 823-826, 2007
- 36) Maroso, M., Balosso, S., Ravizza, T., et al.: Toll-like receptor 4 and high-mobility group box-1 are involved in ictogenesis and can be targeted to reduce seizures. *Nat Med*, 16 (4) ; 413-419, 2010
- 37) Meerlo, P., Mistlberger, R.E., Jacobs, B.L., et al.: New neurons in the adult brain: the role of sleep and consequences of sleep loss. *Sleep Res Reviews*, 13 ; 187-194, 2009
- 38) Merrill, J.E., Ignarro, L.J., Sherman, M.P., et al.: Microglial cell cytotoxicity of oligodendrocytes is mediated through nitric oxide. *J Immunol*, 151 : 2132-2141, 1993
- 39) Mezuk, B., Eaton, W.W., Albrecht, S., et al.: Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 31 (12) ; 2383-2390, 2008
- 40) Miller, A.H., Maletic, V., Raison, C.L.: Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*, 65 ; 732-741, 2009
- 41) Mizoguchi, Y., Monji, A., Kato, T., et al.: Brain-derived neurotrophic factor induces sustained elevation of intracellular Ca²⁺ in rodent microglia. *J Immunol*, 183 (12) : 7778-7786, 2009
- 42) Miyaoka, T., Yasukawa, R., Yasuda, H., et al.: Minocycline as adjunctive therapy for schizophrenia: an open-label study. *Clin Neuropharmacol*, 31 (5) ; 287-292, 2008
- 43) Monje, M.L., Toda, H., Palmer, T.D.: Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science*, 302 ; 1760-1765, 2003
- 44) Muller, N., Schwarz, M. J.: The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. *Mol Psychiatry*, 12 ; 988-1000, 2007
- 45) Nobuhara, K., Okugawa, G., Sugimoto, T., et al.: Frontal white matter anisotropy and symptom severity of late-life depression: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 77 ; 120-122, 2006
- 46) O'Sullivan, J.B., Ryan, K.M., Curtin, N.M., et al.: Noradrenaline reuptake inhibitors limit neuroinflammation in rat cortex following a systemic inflammatory challenge: implications for depression and neurodegeneration. *Int J Neuropsychopharmacol*, 12 ; 687-699, 2009
- 47) Obuchowicz, E., Kowalski, J., Labuzek, K., et al.: Amitriptyline and nortriptyline inhibit interleukin-1 release by rat mixed glial and microglial cell cultures. *Int J Neuropsychopharmacol*, 9 ; 27-35, 2006
- 48) Pae, C.U., Marks, D.M., Han, C., et al.: Does minocycline have antidepressant effect? *Biomed Pharmacother*, 62 (5) ; 308-311, 2008
- 49) Raison, C.L., Capuron, L., Miller, A.H.: Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol*, 27 ; 24-31, 2006
- 50) Saczynski, J.S., Beiser, A., Seshadri, S., et al.: Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study. *Neurology*, 75 (1) ; 35-41, 2010
- 51) Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., et al.: Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*, 301 ; 805-809, 2003

- 52) Schiavone, S., Sorce, S., Dubois-Dauphin, M., et al.: Involvement of NOX2 in the development of behavioral and pathological alterations in isolated rats. *Biol Psychiatry*, 66 ; 384-392, 2009
 - 53) Schwartz, M., Butovsky, O., Bruck, W., et al.: Microglial phenotype: is the commitment reversible? *Trends Neurosci*, 29 ; 68-74, 2009
 - 54) Schwarz, M.J., Chiang, S., Muller, N., et al.: T-helper-1 and T-helper-2 responses in psychiatric disorders. *Brain Behav Immun*, 15 : 340-370, 2001
 - 55) Steiner, J., Bielau, H., Brisch, R., et al.: Immunological aspects in the neurobiology of suicide: elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide. *J Psychiatr Res*, 42 ; 151-157, 2008
 - 56) Sugino, H., Futamura, T., Mitsumoto, Y., et al.: Atypical antipsychotics suppress production of proinflammatory cytokines and upregulate interleukin-10 in lipopolysaccharide-treated mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psy*, 33 ; 303-307, 2009
 - 57) Takano, A., Arakawa, R., Ito, H., et al.: Peripheral benzodiazepine receptors in patients with chronic schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 13 (7) ; 943-950, 2010
 - 58) Tyring, S., Gottlieb, A., Papp, K., et al.: Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet*, 367 ; 29-35, 2006
 - 59) Uguz, F., Akman, C., Kucuksarac, S., et al.: Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy is associated with less frequent mood and anxiety disorders in patients with rheumatoid arthritis. *Psychiatry Clin Neurosci*, 63 ; 50-55, 2009
 - 60) van Berckel, B.N., Bossong, M.G., Boellaard, R., et al.: Microglia activation in recent-onset schizophrenia: a quantitative (R)-[11C]PK11195 positron emission tomography study. *Biol Psychiatry*, 64 (9) ; 820-822, 2008
 - 61) van Gool, W.A., van de Beek, D., Eikelenboom, P.: Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet*, 375 (9716) ; 773-775, 2010
 - 62) Vollmar, P., Haghikia, A., Dermietzel, R., et al.: Venlafaxine exhibits an anti-inflammatory effect in an inflammatory co-culture model. *Int J Neuropsychopharmacol*, 11 ; 111-117, 2008
 - 63) Zhu, C.B., Blakely, R.D., Hewlett, W.A.: The proinflammatory cytokines interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α activate serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology*, 31 ; 2121-2131, 2006
-

The Neuroinflammation Hypothesis of Psychiatric Disorders

Akira MONJI

Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Saga University

The etiology of psychiatric disorders such as depression and schizophrenia remains unclear while, in many aspects, the neuropathology of these disorders has recently been reported to be closely associated with neuroinflammation. Microglia, which are the major players of innate immunity in the CNS, respond rapidly to even minor pathological changes in the brain and may contribute directly to the neuroinflammation by producing various pro-inflammatory cytokines and free radicals. We and other researchers have recently shown the inhibitory effects of some antidepressants as well as some antipsychotics on the release of inflammatory cytokines and free radicals from activated microglia, both of which have recently been known to cause the synaptic pathology, a decrease in neurogenesis, and white matter abnormalities found in the brains of patients with psychiatric disorders. Microglial activation may not be the primary cause of psychiatric disorders but it may be closely related to the pathology of acute stage of psychiatric disorders. The neuroinflammation hypothesis of psychiatric disorders may shed new light on the therapeutic strategy for these disorders.

<Author's abstract>

<**Key words** : neuroinflammation, antidepressants, antipsychotics, microglia>
