

グリアからみた精神疾患

竹林 実

グリアとは、「ニューロン（神経細胞）以外の細胞種の総称」で、主に大型グリア細胞（アストロサイト、オリゴデンドロサイト）および小型グリア細胞（ミクログリア）からなり、ヒトの脳細胞の半数以上を占める。ニューロンの支持および脇役でしか考えられていなかったが、近年、ニューロンとの相互作用が脳の可塑的変化のカギを握ることがニューロサイエンスの分野において明らかとなってきた。グリアは発生学的に神経幹細胞から生じるので、神経新生の観点からも重要であり、グリアの研究なしでは脳の完全理解はできないと考えられている。精神疾患においてはどうか？ モノアミンを中心としたニューロン学説を軸として発展してきたが、その考えだけでは、部分的にしか理解できないことは現在明らかである。一方で、分子生物学および脳画像研究の進展により、精神疾患死後脳のグリア関連遺伝子発現の低下およびグリア細胞数の減少、患者生体脳での特定のグリアの活性化異常などが報告されている。また、既存の抗うつ薬や抗精神病薬が、直接的にアストロサイトやミクログリアに作用して、各種神経栄養因子の発現増加や過剰なサイトカインの抑制作用を有することが明らかとなり、向精神薬そのものがニューロンとグリアへの協働作用を介して精神機能を調節している可能性がある。ニューロンとグリアの相互作用に着目した視点が、今後、精神疾患の病態解明・治療開発の新しいストラテジーとして貢献すると考えられる。

<索引用語：グリア，神経栄養/成長因子，アストロサイト，ニューロン-グリア相関，抗うつ薬>

はじめに

グリアはヒトの脳において、神経細胞より多く存在し、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大多数を占めている。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、アストロサイトは神経栄養因子・成長因子の貯蔵・産生機能、血液脳関門の形成・血流の調節、イオン・グルタミン酸などの神経伝達物質・グルコースの取り込み能、オリゴデンドロサイトはミエリンの形成、ミクログリアは免疫作用など多様な機能を有することが明らかとなっている。また、長期増強現象（LTP）のような神経可塑的な変化いわゆる

高次脳機能にもグリアが関与する報告が数多くなされている¹⁰⁾。グリアは発生学的に神経幹細胞から生じるので、神経新生の観点からも重要であり、グリアの研究なしでは脳の完全理解はできないと考えられている¹⁰⁾。

I. 精神疾患のグリア異常に関する研究

精神疾患の病態・治療研究はモノアミン神経系を中心に発展しておりグリアの観点から今まで注目されていなかった。

近年は、表1で示したような精神疾患のグリア異常に関する研究が行われている。統合失調症については、近年ミクログリアに関する報告がなされており、PET研究からミクログリアの活性化が

表1 精神疾患のグリア異常に関する報告

精神疾患	想定される異常細胞種	所見および仮説
統合失調症	アストロサイト オリゴデンドロサイト ミクログリア	セリン欠乏, NMDA 受容体機能低下 死後脳における関連遺伝子発現の低下 PET における活性化
気分障害	アストロサイト オリゴデンドロサイト	死後脳における細胞数低下 死後脳における関連遺伝子発現の低下
自閉症スペクトラム障害	ミクログリア	PET における活性化

表2 気分障害のグリアに関する死後脳研究

部位・報告者	対象疾患	主要所見
<u>前部帯状回</u>		
Ongur, et al., 1998	MDD, BPD	グリア密度の減少
Cotter, et al., 2001	MDD	グリア密度の減少
Koethe, et al., 2007	MDD	CB1 受容体陽性グリア密度の減少
<u>前頭前野</u>		
Rajkowska, et al., 1999	MDD	グリア密度の減少
Honer, et al., 1999	MDD	MBP (オリゴデンドロサイト) 減少
Miguel-Hidalgo, et al., 2000	MDD	GFAP (アストロサイト) 減少
Rajkowska, et al., 2001	BPD	グリア密度の減少
Cotter, et al., 2002	MDD	グリア密度の減少
Uranova, et al., 2004	MDD	オリゴデンドロサイト密度の減少
Si, et al., 2004	MDD (60 歳以下)	GFAP (アストロサイト) 減少
Miguel-Hidalgo, et al., 2005	MDD	グリア密度の減少
Vostrikov, et al., 2007	MDD, BPD	オリゴデンドロサイトの減少
Miguel-Hidalgo, et al., 2011	MDD	ICAM-1 (アストロサイト) 減少

(文献2を改変)

示唆され、陽性症状と相関することが報告されている¹⁹⁾。また、抗精神病薬がミクログリアの活性化を抑制する報告が動物実験からなされている¹¹⁾。さらに、テトラサイクリン系抗生物質であるミノサイクリンがミクログリアの抑制作用を有することが知られており、統合失調症患者への臨床応用がすすんでいる¹¹⁾。

II. 気分障害におけるグリア仮説とアストロサイトの異常

気分障害における、死後脳研究や脳画像研究では、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むしろグリアの密度の有意な減少や糖エネルギー代謝の低下などの知見が集積して

いる(表2)⁷⁾。動物モデルにおいては、慢性ストレス状態では、前頭部のアストロサイトの密度が低下し、一方、正常ラットの前頭葉皮質へアストロサイト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ている²⁾。死後脳および動物モデルの研究はいずれも気分障害におけるアストロサイトの重要性を示唆する。

気分障害の前頭部の特定の領域のアストロサイトの密度や機能が低下していると仮定すると(グリア仮説)、アストロサイトの有する神経栄養因子・成長因子の産生能の低下やストレス下で過剰に神経から細胞外へ遊離されるグルタミン酸の取り込み能の低下により、細胞障害を受けやすい脳

内環境が示唆される(ストレス脆弱性)。神経、アストロサイト、血管は3つ組として密着しシナプス形成(tripartite synapse)していることが知られているので¹⁰⁾、アストロサイトの機能低下はそれ自身のみならずシナプス機能不全、血流・エネルギー代謝低下などを引き起こす。また、うつ病患者の死後脳において、血管壁に接着するアクアポリン4抗体陽性のアストロサイトの突起部分の低下の報告が最近なされている¹²⁾。したがって、気分障害の脳機能画像所見でよく知られている前頭部の血流や糖エネルギー代謝の低下の所見もアストロサイトおよびシナプス機能不全と連動して生じている現象の可能性がある。今後は、神経のみならずグリア、血管を複合した系で精神機能を理解する必要がある。若年者の気分障害ではグリア減少の傾向が、高齢者の気分障害ではグリア増加の死後脳の報告がある¹³⁾。若年者では、先天的な要因として神経・グリア・血管の軽微な発育不全が一次的で、グリア・シナプスの機能不全が引き起こされ、高齢者は後天的な要因として軽度の血管障害が一次的で、グリアの増加は代償的な現象であるとの報告・考察もある。いずれにしても tripartite synapse の概念は、どのパーツも病因となりえるので、気分障害が症候群として存在する理由の1つと考えられる。

Ⅲ. 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

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、グリア細胞株由来神経栄養因子(GDNF)、線維芽細胞成長因子(FGF)、血管内皮細胞成長因子(VEGF)、神経栄養因子(NGF)、毛様体神経栄養因子(CNTF)、インスリン様成長因子(IGF-1)、上皮成長因子(EGF)、脳由来神経栄養因子(BDNF)などの多種多様の栄養因子・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^{14,15)}。

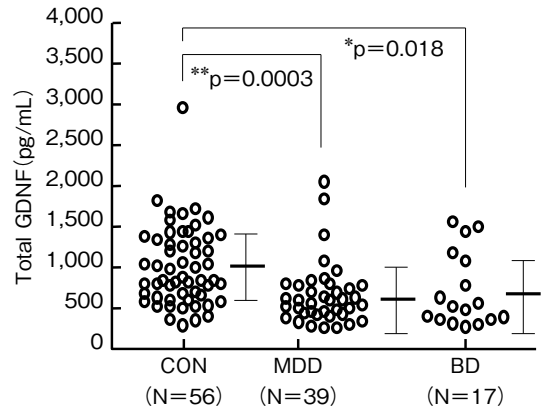


図1 気分障害患者の血中GDNF濃度が有意に低下している(文献7より引用)

MDD: major depressive disorder, BD: bipolar disorder

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以前から知られている。

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¹⁶⁾(図1)。その後、他施設でも複数追試され、うつ状態では血中GDNF濃度は低下し、治療により増加することでほぼ一致している。うつ病患者の死後脳においても、頭頂部の領域でGDNF濃度に変化していることが報告されている。血中のGDNF濃度と脳内の濃度との相関については今まで検討されていないが、いずれにしてもGDNFの低下と気分障害の病態・治療との間に何らかの関連性があることが推測される。前述のようにGDNFはモノアミンの中でとりわけドパミン神経系との関連性が強いことから、気分障害におけるドパミン神経機能の低下とGDNFの低下との関連性について今後検討する余地があると思われる。

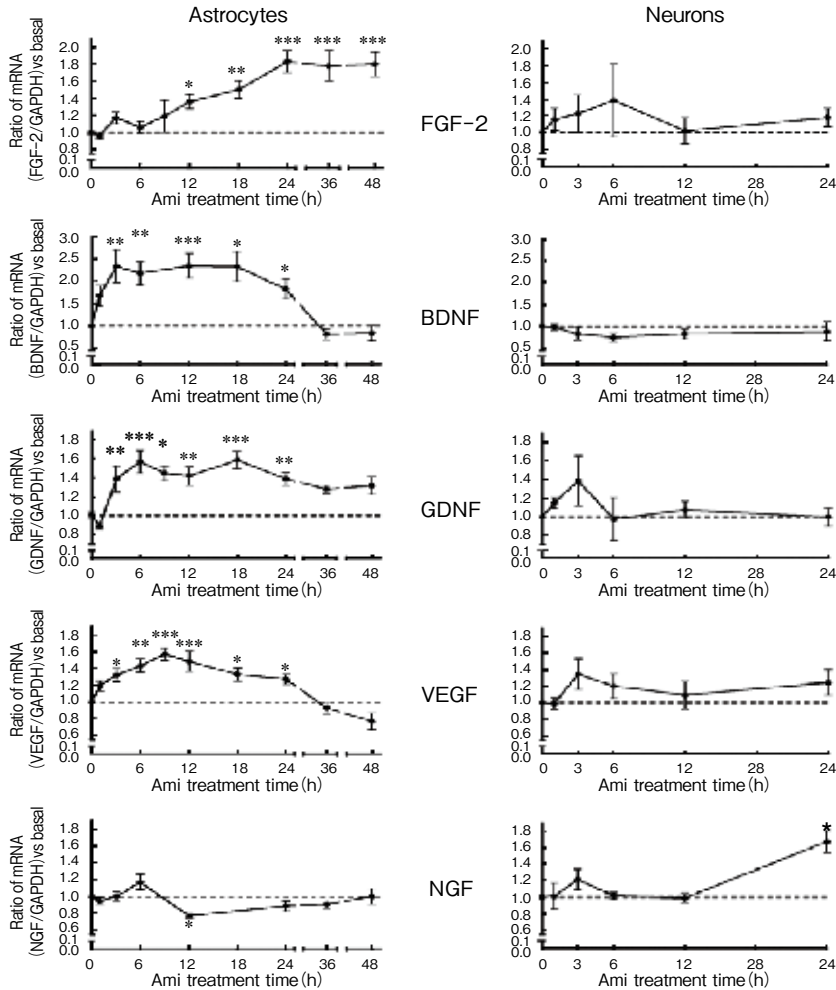


図2 抗うつ薬は神経ではなくアストロサイトにおいてうつ病との関連が示唆されている BDNF, FGF-2, GDNF, VEGF の増加を誘導する (文献 13 より引用)
Ami : amitriptyline

IV. アストロサイトにおける抗うつ薬の神経栄養因子・成長因子群の誘導作用

気分障害の病態・治療仮説として、今まで神経新生などの神経可塑的变化を軸に BDNF 仮説が進展してきた。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 FGF-2 や VEGF も気分障害に関連することが報告されている¹⁷⁾。FGF-2 と VEGF はアストロサイトに強く発現しており、これらのことは、気分障害の病態・治療において、BDNF 単独ではなく、複数の神経栄養因子・成長因子群がシステムとして関与

することを示しており、グリア仮説を支持する可能性がある。

ラット大脳皮質初代アストロサイトおよびニューロンを分けて検討して、神経栄養因子・成長因子の発現についても検討を行ったところ、アストロサイトは、抗うつ薬の処置により気分障害に関連の報告のある主要な BDNF, GDNF, FGF-2, VEGF, mRNA の発現をすべて有意に増加させた (図2)⁹⁾。驚いたことに、ニューロン単独では抗うつ薬処置により、NGF 以外のいずれの神経栄養因子・成長因子の発現の増加をしなかった

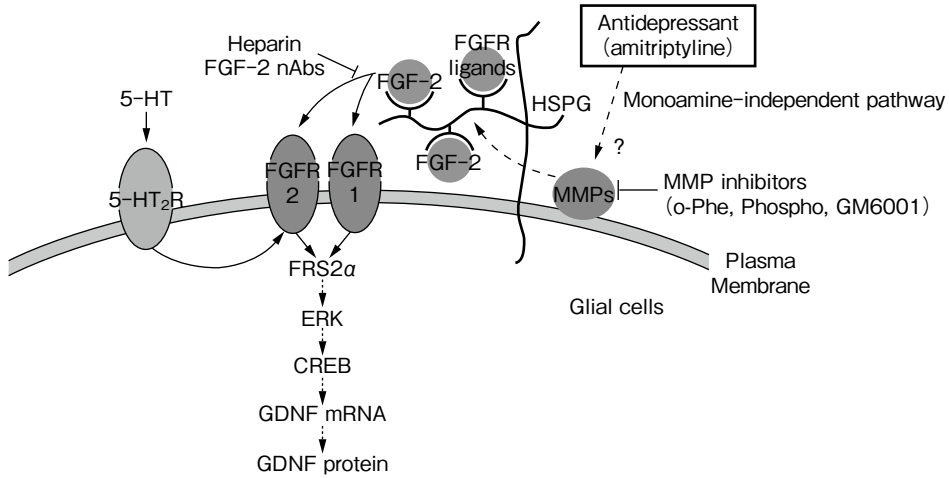


図3 アストロサイトにおける抗うつ薬のGDNF誘導作用のメカニズム (文献11, 12より引用)

(図2)⁹⁾。これらのことは、モノアミン神経系が投射していないあるいは影響が乏しい大脳皮質などの領域においては、抗うつ薬は最初にアストロサイトに直接的に作用して神経栄養因子・成長因子群の発現を増加させる可能性があると考えられた^{1,13)}。

ヒトアストロサイト (NHA), ラット C6 細胞 (アストロサイトのモデル細胞) を用いて詳細な検討を行ったところ、抗うつ薬のGDNF誘導作用は意外なことにモノアミン系を介していなかった^{4,18)}。そもそも C6 細胞や大脳皮質アストロサイトはアミノ酸は豊富であるが、モノアミンそのものを HPLC で測定したところ含有していなかった。一方で、抗うつ薬によるGDNF誘導作用は、抗うつ薬のアストロサイトへの直接作用であり、主要な細胞内情報伝達系の酵素である MEK/ERK/CREB 経路を活性化して、GDNF が合成される⁴⁾。さらに検討したところ、抗うつ薬による ERK の活性化へ至るまでに何段階もステップがあり、抗うつ薬によりマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) が活性化され、細胞膜上のマトリックスに存在する FGF-2 が MMP により切り出され、近傍の FGF 受容体 (FGFR) を刺激し、結果 ERK の活性化へ至る (図3)⁶⁾。抗うつ薬がどのように MMP を活性化するのか、どのタイプの

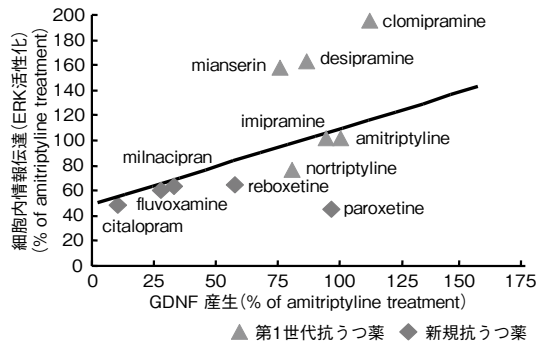


図4 グリア細胞において、第1世代抗うつ薬が新規抗うつ薬より神経栄養因子発現・情報伝達作用が強い傾向がある (文献6を改変)

MMP が活性化されるかは現在検討中である。

V. 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?

C6 細胞における抗うつ薬によるGDNFの誘導作用は新規抗うつ薬 (SSRI や SNRI など) よりも TCA などの第1世代抗うつ薬の方が強い傾向を有していた (図4)^{5,15)}。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 の方が 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

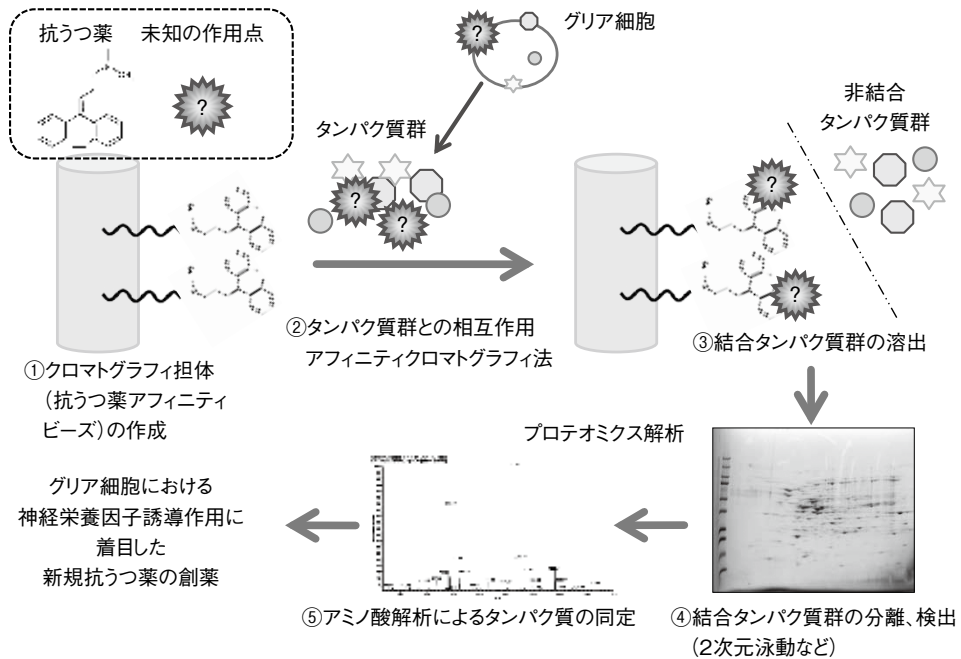


図5 グリアにおける抗うつ薬のターゲット分子探索システムの概略 (Pharmacoproteomics)

的である症例を臨床現場でもしばしば経験することがある。さらにTCAの方が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。筆者は新規抗うつ薬や電気けいれん療法が効果がなかった難治性うつ病患者に対してTCAが反応した例を何度もみたことがある。最近、TCAを使ったことのない若い精神科医も多いと聞く。

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 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。TCAは、リン脂質、コレステロールなど同じ両親媒性の分子で脂溶性であり、細胞膜の脂質が豊富なマイクロドメイン (ラフト) に集積し³⁾、細胞内へ透過しようと考えられる。また、TCAの分子動力学計算から得られた3次元構造および分子の運動性は想像以上に複雑で動きが速く、多種多様な作用点が予想される。したがって、SSRI/SNRIが開発される途中で、

TCAの元来有する多彩な作用が失われたり、その失われた作用の中にグリアへの作用が含まれている可能性があるかもしれない。近年、新薬候補をすでに承認済の医薬品から見出す試みが「エコファーマ」として提唱され⁸⁾、新薬開発の費用や時間の短縮をめざす考え方がある。古い薬物の作用機序を見直してみるのには、そのような試みの一環であると思われる。

抗うつ薬のアストロサイトにおけるモノアミン系を介さない作用点・標的分子を見つけるためには、下流からさかのぼって探索する「機能的アプローチ」と、直接結合する分子を見出す「直接的アプローチ」の両者からアプローチすることが有用だと筆者は考えている。前者に関しては前述したように、薬理学的および細胞分子生物学的なアプローチを用いて、MMP-チロシンキナーゼの経路が重要であるところまで見出した。後者に関してはファーマコプロテオミクスと称してアフィニティクロマトグラフィとプロテオミクスの手法を用いて直接的に探索する計画をたてて研究を行っている (図5)。アフィニティクロマトグラフィを

行うには、リガンドとして抗うつ薬アフィニティビーズを作成する必要がある。現在、何種類かの抗うつ薬アフィニティビーズを作成し、現在基礎検討を行っている。

おわりに

気分障害におけるグリア仮説について概説した。BDNF, GDNF, FGF-2 などの複数の神経栄養因子・成長因子群の異常が報告され、アストロサイトはそれら因子群の巨大な脳内貯蔵庫であることから、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。ただし、精神疾患全般にもいえることであるが、脳内の器質病変を特定するさらなる技術革新が必要であろう。TCA は古典的抗うつ薬であるが、臨床的経験からいまだ見逃せない有効性を有しており、なおかつグリアにおける GDNF 誘導作用が新規抗うつ薬よりも強力である。TCA を再評価して、モノアミンが関与しない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を秘めているだろう。

なお、本論文に関して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Allaman, I., Fiumelli, H., Magistretti, P. J., et al. : Fluoxetine regulates the expression of neurotrophic/growth factors and glucose metabolism in astrocytes. *Psychopharmacology (Berl)*, 216 ; 75-84, 2011
- 2) Banasr, M., Chowdhury, G. M., Terwilliger, R., et al. : Glial pathology in an animal model of depression : reversal of stress-induced cellular, metabolic and behavioral deficits by the glutamate-modulating drug riluzole. *Mol Psychiatry*, 15 ; 501-511, 2010
- 3) Eisensamer, B., Uhr, M., Meyr, S., et al. : Antidepressants and antipsychotic drugs colocalize with 5-HT3 receptors in raft-like domains. *J Neurosci*, 2 ; 25 : 10198-10206, 2005
- 4) 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
- 5) Hisaoka, 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
- 6) Hisaoka, K., Tsuchioka, M., Yano, R., et al. : Tricyclic antidepressant amitriptyline activates fibroblast growth factor receptor (FGFR) signaling in glial cells : Involvement in glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) production. *J Biol Chem*, 286 ; 21118-21128, 2011
- 7) 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
- 8) 井上和秀 : ミクログリアと神経因性疼痛 : エコファーマへの挑戦。福岡医誌, 99 ; 239-245, 2008
- 9) Kajitani, N., Hisaoka-Nakashima, K., Morioka, N., et al. : Antidepressant acts on astrocytes leading to an increase in the expression of neurotrophic/growth factors : differential regulation of FGF-2 by noradrenaline. *PLoS One*, 7 ; e51197. doi : 10.1371/journal.pone.0051197, 2012
- 10) Kettenmann, H., Ransom, B. R. : *Neuroglia*. Oxford University Press, New York, 2005
- 11) Monji, A., Kato, T. A., Mizoguchi, Y., et al. : Neuroinflammation in schizophrenia especially focused on the role of microglia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 42 ; 115-121, 2013
- 12) Rajkowska, G., Hughes, J., Stockmeier, C. A., et al. : Coverage of blood vessels by astrocytic endfeet is reduced in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 73 ; 613-621, 2013
- 13) Si, X., Miguel-Hidalgo, J. J., O'Dwyer, G., et al. : Age-dependent reductions in the level of glial fibrillary acidic protein in the prefrontal cortex in major depression. *Neuropsychopharmacology*, 29 ; 2088-2096, 2004
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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. *Int J Neuropsychopharmacol*, 9 ; 607-612, 2006

17) Takebayashi, M., Hashimoto, R., Hisaoka, K., et al. : Plasma levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and fibroblast growth factor 2 (FGF-2) in patients with major depressive disorders. *J Neural Transm*, 117 ; 1119-1122, 2010

18) Tsuchioka, M., Takebayashi, M., Hisaoka, K., et

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

19) 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 ; 820-822, 2008

Psychiatric Disorders from a Perspective of Glia

Minoru TAKEBAYASHI

National Hospital Organization Kure Medical Center · Chugoku Cancer Center, Department of Psychiatry and Division of Psychiatry and Neuroscience, Institute for Clinical Research

Glia is a collective term for cell types other than neurons, including large glial (astrocyte, oligodendrocyte) and small glial cells (microglia). The human brain consists of the same number of glial cells as neurons. Recent evidence suggests that the active brain should no longer be regarded solely as a network of neuronal contacts, rather as a circuit of integrated, interactive neurons and glial cells. Researchers have proposed that glial cells should receive much greater attention when attempting to understand the underlying biological mechanism of psychiatric disorders because the hypothesis of a monoamine neuron system could partially explain this phenomenon. Postmortem and imaging evidence for reductions in glial cell numbers and glia-related gene expressions and for abnormal hyperactivity of specific glia exist in the brain of psychiatric patients. Further, psychotropic drugs, such as antidepressants and antipsychotics, are reported to have a direct action on astrocyte and microglia through the expression of neurotrophic factors and inhibition of excess cytokines, which suggests these medication themselves could regulate mental function via the interaction between neuron and glia. Therefore, a perspective of glia contributes to a novel strategy for resolution of the biological mechanism in psychiatric disorders.

< Author's abstract >

< **Keywords** : glia, neurotrophic/growth factor, astrocyte, neuron-glia interaction, antidepressant >
