

## 免疫系と精神疾患 ——BDNF と細胞内 $Ca^{2+}$ シグナリングの関与——

溝口 義人, 門司 晃

がん, 糖尿病, 心血管疾患などの身体疾患, 肥満など生活習慣病およびうつ病を含む精神疾患にはいずれも慢性炎症が病態に関与するとされる。心身相互に影響する共通の分子機序として, 免疫系の関与が重要であるが, 精神疾患の病態においては脳内ミクログリア活性化が重要な位置を占める。ミクログリアの生理的機能を解明しつつ, 向精神薬の作用を検討していくことは今後も重要であり, うつ病を含む各精神疾患の病態仮説にかかわる BDNF の作用機序および向精神薬の薬理作用には細胞内  $Ca^{2+}$  シグナリングが関与すると考えられる。

<索引用語: 神経炎症, うつ病, ミクログリア, 脳由来神経栄養因子, カルシウム>

### はじめに

精神疾患の患者数は年々増加しており, 平成 20 (2008) 年には約 323 万人と, 患者数は第 2 番目の糖尿病 (約 237 万人) より多く, がん患者数 (約 152 万人) の 2 倍以上を数える。このような状況から厚生労働省は, 2011 年 7 月に策定された地域医療計画において, がん, 脳卒中, 急性心筋梗塞, 糖尿病の 4 大疾病に, 新たに精神疾患を加えて「5 大疾病」とする方針を決めた。職場におけるうつ病や高齢化に伴う認知症の患者数が年々増加し, 国民に広くかかわる疾患として重点的な対策が必要と判断されたものである。

一方, 20 世紀半ば以降の脳科学のめざましい進展に伴って精神医学も発達してきたが, 様々な知見が集積されたにもかかわらず, 精神疾患の原因やメカニズムは未解明の部分が多い。2010 年の Nature 誌第 1 号では, 「精神疾患の 10 年 (A decade for psychiatric disorders)」という論説が掲載された。その中では, 脳科学や精神医学が進歩した今日, ようやく精神疾患を解明すべき時期

が到来した。統合失調症をはじめとする精神疾患の理解と治療を大きく改善するため, 精神医学と脳神経生物学が今こそ手を結び, 今後 10 年間はまさに「精神疾患の 10 年」とすべきであると謳われている<sup>38)</sup>。精神疾患は大きな社会的問題としてその病態解明と治療法開発が求められているが, 心身相互に影響する共通の分子機序として, 免疫系の関与が最近注目されている。4 大疾病であるがん, 糖尿病, 心血管疾患をはじめとして, 肥満などの生活習慣病, アルツハイマー型認知症を含む神経変性疾患においてはいずれも慢性炎症が病態に深く関与しており, また慢性疾患のリスク要因である加齢においても, 細胞あるいは組織の加齢に伴う慢性炎症が関与するとされる<sup>60)</sup>。炎症が病的に持続する慢性炎症では, 血管内皮細胞やマクロファージなどが持続的に活性化し, 産生・放出された炎症性サイトカイン (IL-1 $\beta$  や TNF $\alpha$  など) が炎症を持続的に増幅させる機序が基盤と考えられている<sup>37,57)</sup>。また慢性炎症は精神疾患, とくにうつ病発症に関与すると示唆する報告が多

い。本稿では慢性炎症とうつ病を含む精神疾患の関連について概説し、脳内ミクログリア活性化、BDNF および細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  シグナリングの関与について述べる<sup>12,31~33</sup>。

### I. 慢性炎症とうつ病の関連

慢性炎症とうつ病の関連についての報告が近年相次いでいる<sup>12</sup>。メタ分析研究では、血清の炎症性サイトカインや高感度CRPなどの炎症マーカーがうつ病患者では高値となっていることが報告されており<sup>12,64</sup>、とくに自殺念慮の強いうつ病患者では、IL-6, TNF $\alpha$  の濃度が高い<sup>41</sup>。末梢血中における炎症マーカーとうつ病の関連は、抑うつ症状の重症度と相関 (state-dependent) し、抑うつ薬療法後に定常状態レベルに回復する。また、心理社会的ストレスはうつ病発症の要因として重要であるが、心理社会的ストレスが慢性炎症と関連するとの報告も相次いでいる<sup>12</sup>。幼少期に虐待を受けた子供は、成人になっても血中CRP値が高い傾向があり、また児童虐待を受けた体験がある成人うつ病患者は、虐待の経験のない成人うつ病患者と比較して、心的負荷による血中IL-6濃度上昇が増強されるなど過剰な炎症反応が生じることがわかっており、幼少期の心理社会的ストレスが免疫系に長期的に影響を及ぼす可能性が示唆される<sup>8</sup>。一方、虐待やネグレクトなど幼少期の心的ストレスは成年期のうつ病発症のみではなく、心血管疾患、糖尿病 (II型) やがんなど炎症関連身体疾患のリスク要因ともなり得るとの報告が相次いでおり、その機序を含めて注目されている<sup>8</sup>。

うつ病発症の背景に海馬での神経細胞新生の障害が指摘されており、抗うつ薬 (SSRI) の治療効果発現には海馬での脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor: BDNF) 産生および神経新生促進が重要とされている (神経新生仮説)<sup>59</sup>。実験動物を用いた研究結果によると、拘束ストレスは海馬において免疫系 (NF- $\kappa$ B 経路) を活性化させ、神経幹細胞 (neural stem cell) の増殖を抑制し、うつ病様行動をもたらす<sup>21</sup>。また脳

内の慢性炎症は、新生細胞のアストロサイトへの分化を誘導し、新生したニューロンの海馬神経回路への組み込みを阻害して神経新生を抑制することが報告されている<sup>20</sup>。

うつ病患者の血清 BDNF 濃度は健常者と比較して低下しており、抗うつ薬で治療後に上昇することなど、うつ病における BDNF 仮説が提唱されている<sup>13,49</sup>。BDNF は特異的な TrkB 受容体に結合後、神経細胞の分化、成熟および生存、軸索伸長やシナプス形成など神経系の発達や、神経再生さらに学習、記憶においても重要な役割を担う<sup>30</sup>。神経炎症が BDNF シグナル伝達に及ぼす影響に関しては、海馬錐体細胞において、IL-1 が TrkB 受容体の発現を減少させることや、IL-1 $\beta$  が BDNF 依存性の CREB 発現、棘突起の F-actin 形成および LTP を抑制することが報告されている<sup>61</sup>。

一方、BDNF は $\beta$ 細胞、肝細胞、骨格筋細胞などに直接作用し、末梢組織におけるエネルギー代謝にも関与する<sup>26</sup>。心血管疾患、糖尿病、肥満、神経変性疾患など慢性炎症関連疾患患者においては、血中 BDNF 濃度がいずれも低値を示すこと、また慢性炎症疾患の発症予防に有効であると実証されている運動 (エクササイズ) は末梢組織における BDNF の発現を増加させることが知られており、慢性炎症疾患における共通の機序として、BDNF の役割が注目されている<sup>26,43</sup>。

うつ病における視床下部-下垂体-副腎皮質系 (HPA 系) の機能亢進はよく知られているが、慢性炎症と HPA 系の関連も注目されている。炎症性サイトカイン (IL-1 など) はコルチゾール分泌を増加させ、糖質コルチコイド抵抗性をもたらすことが報告されており、実際に IFN $\alpha$  療法に伴い、コルチゾール分泌の日内変動 (cortisol VAR) が消失し、抑うつ症状が発現する<sup>12</sup>。進行期転移がん患者を対象とした研究では、うつ病を発症した患者において、血漿IL-6およびコルチゾール濃度が有意に高く、cortisol VAR が消失することが示された<sup>17</sup>。また cortisol VAR は心血管疾患においても消失するとの報告があり、慢性炎症は

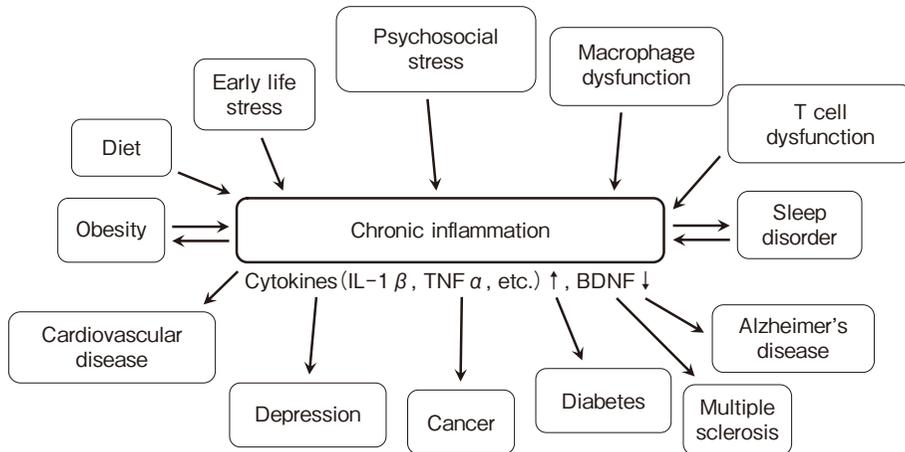


図1 慢性炎症の要因と様々な疾患との関連

HPA系を介して炎症関連疾患の予後に悪影響をもたらす可能性が示唆される<sup>12)</sup>。

また慢性炎症は睡眠リズムを乱し、睡眠障害はNF- $\kappa$ B経路を活性化させて炎症反応を増幅させることが近年報告されている<sup>15)</sup>。睡眠障害はうつ病発症のみではなく、がんなど炎症性疾患の予後にも関連し、がん患者における抑うつ症状発症の予防においても慢性炎症が注目されている<sup>15)</sup>。睡眠リズムを含む概日リズム障害には、夜間の人工光を日常的に利用する現代の生活環境が関与し、うつ病患者数の急増と相関しているとの指摘があり<sup>2)</sup>、動物実験の結果では、夜間の人工光照射により炎症反応が増強されることがわかっている<sup>9)</sup>。また脳内でのBDNF発現には睡眠時間確保が重要であることから、うつ病発症予防における睡眠の重要性が強調されている<sup>11)</sup>。

以上、慢性炎症とうつ病、その他炎症関連疾患には免疫系を介した共通のメカニズムが関与すると考えられ、とくにBDNFの関与を含めて今後の機序解明が重要である(図1)。

## II. 精神疾患におけるミクログリア活性化

末梢由来の炎症性サイトカインが脳内にシグナルを伝達する経路はいくつか報告されており、血液脳関門の有窓部(脳室周囲)を介する経路、血管周囲マクローファージや内皮細胞の介在、求心性

神経線維を介する神経経路、単球/マクローファージの侵入などがあるが、脳内ではミクログリア(microglia)が神経炎症(neuroinflammation)に重要な役割を担う<sup>12,19)</sup>。ミクログリアは中胚葉由来の免疫担当細胞で、発達初期に脳内に入り、成熟した脳では樹状に突起を伸展してramified状(resting microglia)となり、全脳にほぼ均一に分布する。ミクログリアは感染、組織損傷、虚血や神経変性などに応答し活性化されると、標的部位において、異物を貪食し、炎症性サイトカインやフリーラジカルなどの細胞障害因子だけではなくBDNFを含む神経栄養因子も産生し放出する<sup>19)</sup>。また最近では、形態的にrestingなミクログリアが、突起を積極的に動かしながら細胞外環境を監視し、シナプス除去を含む神経回路形成や神経可塑性に関与することが報告されており、ミクログリアは神経炎症のみではなく、神経回路形成や神経伝達の恒常性維持においても重要な役割を担うことが判明している<sup>48)</sup>。さらにミクログリアは、統合失調症やうつ病など精神疾患の病態に関与する可能性が近年示唆されている<sup>1,35,48)</sup>。

うつ病の病態仮説としては、モノアミン仮説が提唱されているが、うつ病の神経炎症仮説はモノアミン仮説と矛盾するものではない<sup>31,32)</sup>。IFN $\gamma$ 、TNF $\alpha$ 、IL-6、IL-2など炎症性サイトカインは、ミクログリアなどに発現する酵素 indoleamine

2,3-dioxygenase (IDO) を NF- $\kappa$ B 系や MAPK 系を介して活性化するが、この酵素はセロトニンの原材料であるトリプトファンをキヌレニン (kynurenine) に分解する。また炎症性サイトカインはセロトニントランスポーターを駆動させるため、慢性炎症ではシナプス間隙におけるセロトニンが不足し、うつ病の悪化につながる可能性がある<sup>35)</sup>。またキヌレニンは主にミクログリアにおいてキノリン酸 (quinolinic acid) に分解されるが、キノリン酸は NMDA 型グルタミン酸受容体に結合後、グルタミン酸を放出し、神経細胞毒性をもたらす。また、酸化ストレスを通じて、アルツハイマー型認知症など神経変性疾患に関与するとされている。実際、慢性肝炎治療のための IFN $\alpha$  療法を受けうつ病を併発した患者において、血中トリプトファン濃度が低下し、脳脊髄液中のキヌレニンおよびキノリン酸濃度が上昇すること、また抑うつ症状は脳脊髄液中キノリン酸濃度と相関することが報告されている<sup>12,44)</sup>。マウスを用いた実験では、LPS 投与後に IDO 活性化が生じ、続いてミクログリア活性化と実験動物のうつ病モデルである sickness behavior が生じることが確認された<sup>12)</sup>。また IDO 活性を阻害したマウスでは、LPS を投与しても、ミクログリアが活性化されにくいことがわかり<sup>5)</sup>、実験動物レベルではあるが、うつ病における神経炎症仮説とミクログリア活性化の関与が実証されている。

またうつ病および統合失調症患者の死後脳を用いた組織学的研究では、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る<sup>54)</sup>など、ミクログリア活性化がうつ病だけではなく統合失調症発症に関与する可能性が近年示唆されている<sup>18,36)</sup>。統合失調症患者における炎症マーカーの変化については、炎症性サイトカイン (IL-1 $\beta$ , IL-6 など) および関連分子の発現が、初発期や急性期で亢進し、薬物治療後に低下すると報告されており<sup>27)</sup>、末梢性ベンゾジアゼピン受容体リガンドである PK11195 を用いた PET イメージングでは、統合失調症患者の病初期でミクログリア活性

化が生じることが示され<sup>63)</sup>、さらに別の末梢性ベンゾジアゼピン受容体リガンド DAA1106 を用いた PET イメージングにおいては、統合失調症の陽性症状とミクログリア活性化の相関が示唆されている<sup>58)</sup>。ミクログリアの過剰な活性化には二段階の過程を経るとされ、A $\beta$  蛋白や糖質コルチコイドに曝露されるなど慢性炎症により活性準備段階にある脳内ミクログリア (primed microglia) は、続く炎症 (LPS 全身投与など) により表現型が変化し、IL-1 $\beta$  や一酸化窒素 (NO) を産生するなど過剰な炎症反応を生じるとされる<sup>6)</sup>。また加齢や心的ストレスによっても microglial priming が生じることがわかっており、慢性炎症に伴う microglial priming が精神疾患発症に関与する可能性が示唆されている。

このように、ミクログリア活性化は様々な精神疾患に関与するとの報告が相次いでいる<sup>55,56)</sup>が、向精神薬のミクログリアへの効果については *in vitro* 実験レベルでの研究が進んでいる。種々の抗精神病薬 (とくに非定型抗精神病薬) は LPS あるいは IFN $\gamma$  で刺激した培養ミクログリア細胞由来の NO および IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  など炎症性サイトカインの産生・放出を抑制する<sup>18,36)</sup>。また抗うつ薬 [三環系抗うつ薬 (TCA), 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) およびセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)], パルプロ酸など抗てんかん薬およびリチウムも抗精神病薬と同様に、ミクログリア活性化抑制作用を有することが報告されている<sup>14)</sup>。これら向精神薬によるミクログリア活性化抑制作用の細胞内機序として、細胞内 Ca<sup>2+</sup>シグナリングが重要な役割を担うと示唆される<sup>30,31)</sup>。

### Ⅲ. 精神疾患と細胞内 Ca<sup>2+</sup>シグナリングの関連

カルシウムイオン (Ca<sup>2+</sup>) は、神経細胞の膜電位 (興奮性) を調整するだけではなく、自身が細胞内情報伝達物質としても働く点で他のイオンと大きく異なっている。細胞内 Ca<sup>2+</sup>シグナリングは、神経伝達物質の放出などの神経伝達から、遺伝子発現、アポトーシスなど細胞の生死、さらに

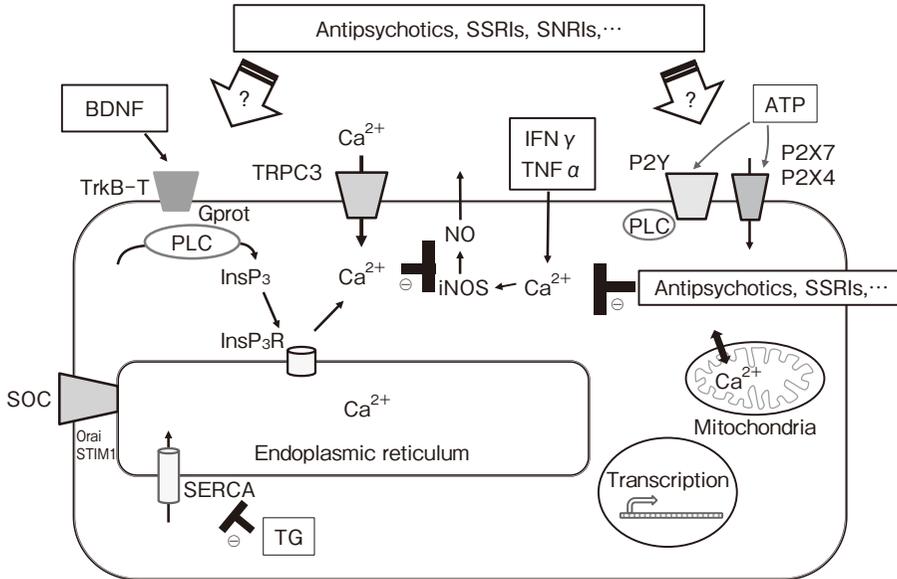


図2 BDNF, 向精神薬とミクログリア細胞内 Ca<sup>2+</sup>シグナリング

記憶・学習にも関与するため、電位依存性カルシウムチャネルなど細胞内 Ca<sup>2+</sup>調節機構により厳密に制御される<sup>50)</sup>。

精神疾患と細胞内 Ca<sup>2+</sup>シグナリングの関連については多数の報告がある。統合失調症では、GABA 作動性介在ニューロンにおける NMDA 受容体機能低下により細胞内 Ca<sup>2+</sup>シグナリングが阻害され、転写因子 CREB の活性化が抑制されるため、 $\gamma$ オシレーションの形成が低下すると示唆されている<sup>3)</sup>。また感染症などによる IL-6 の上昇は、酸化還元反応を介して NMDA 受容体機能を低下させることが知られている<sup>3)</sup>。またリチウムが細胞内イノシトール産生を抑制することから、双極性障害の気分変動にイノシトール三リン酸 (InsP<sub>3</sub>)/Ca<sup>2+</sup>カスケードの過剰な活性化が関与すると示唆されている。気分安定薬であるリチウム、バルプロ酸は、アポトーシスを抑制する Bcl-2 の発現を増加させるが、Bcl-2 は InsP<sub>3</sub>受容体を介した小胞体からの Ca<sup>2+</sup>放出を抑制することがわかっている<sup>3)</sup>。また、双極性障害患者由来の血小板ではセロトニンやトロンビン刺激による Ca<sup>2+</sup>応答が増強しており、双極性障害における細

胞内 Ca<sup>2+</sup>シグナリングの異常が示唆されている<sup>24)</sup>。

さらに、統合失調症、うつ病、双極性障害など精神疾患の病態に L 型電位依存性カルシウムチャネルサブユニットの一塩基多型 (CACNA1C と CACNB2) が共通して関与するとの最近の報告があり<sup>51)</sup>、実際に統合失調症患者由来の嗅球神経上皮細胞では、L 型電位依存性カルシウムチャネル電流が抑制されていることがわかっている<sup>53)</sup>。一方、抗精神病薬や抗うつ薬が L 型を含む各電位依存性カルシウムチャネルを濃度依存性に抑制するなど、向精神薬全般が電位依存性カルシウムチャネルの阻害作用を有することは薬理学的によく知られており、精神疾患の病態解明および治療薬開発においては、今後も電位依存性カルシウムチャネルに注目していくことが重要である<sup>7,47,62)</sup>。

神経細胞は電位依存性カルシウムチャネルや NMDA 受容体を活用して多様な神経機能を制御しているが、非興奮性細胞であるミクログリアにおいては電位依存性カルシウムチャネルおよび NMDA 受容体が発現しておらず、小胞体 (endoplasmic reticulum : ER) による細胞内 Ca<sup>2+</sup>シグ

ナリング制御と小胞体の枯渇にリンクした store-operated  $\text{Ca}^{2+}$  entry (SOCE) が重要な役割を担う<sup>19,30)</sup> (図 2)。ミクログリアにおける細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  シグナリングは、細胞の増殖、遊走、分枝だけではなく、NO や炎症性サイトカイン (TNF $\alpha$  など) 放出に重要であり、炎症性サイトカインは定常状態の細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度に影響する<sup>19)</sup>。

小胞体機能不全は統合失調症<sup>25)</sup> や双極性障害との関与が示唆されてきた。ER ストレスは小胞体  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPases (SERCA) の選択的阻害薬である thapsigargin (TG) を用いて実験的に *in vitro* 系で再現可能であるが、ニューロンやアストロサイトを用いた実験では、リスベリドンは保護作用をもつが、ハロペリドールは同作用をもたないことが報告されており、向精神薬による ER ストレスへの作用に差異がある可能性が示唆されている<sup>23)</sup>。また近年、うつ病患者由来の白血球においては、ER ストレス関連遺伝子の発現が増加していると報告され<sup>39)</sup>、ER ストレスとうつ病の関連も示唆される。ミクログリアにおける向精神薬の ER ストレスへの効果はいまだ不明であり、今後の解明が必要である。

またミクログリアにおいては、ATP を介した細胞内情報伝達が重要であり、うつ病との関連も示唆されている<sup>4,16)</sup> が、ATP を介した細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  シグナリングに対する向精神薬の効果は不明であり、今後の解明が必要である。

#### IV. ミクログリアと BDNF および細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ シグナリングの関連

BDNF はミクログリアの生存および増殖においても重要であり、ミクログリアにおける BDNF 発現を阻害すると、シナプス形成および運動学習が抑制されると近年報告された<sup>42)</sup>。これら BDNF の長期的作用 (時間～日単位) の細胞内機序として、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度 ( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ) 上昇など、BDNF の短潜時作用 (秒～分単位) が重要である<sup>30)</sup> が、BDNF は培養ミクログリア細胞において主に PLC 系を活性化後に  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  を持続的に上昇させる現象が明らかとなった<sup>29)</sup>。BDNF により駆動

される細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  シグナリングは、NO 産生・放出を抑制し、ミクログリア活性化を抑制する可能性が示唆された<sup>29)</sup>。また BDNF による持続的  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  上昇の維持機構として細胞膜表面に TRPC3 チャネルが up-regulation されることが判明した<sup>34)</sup>。TRPC3 チャネルは  $\text{Ca}^{2+}$  permeable store-operated channels (SOCs) の一種で、ミクログリア活性化を含む炎症過程<sup>40)</sup> のほか、双極性障害との関与についても研究が進んでいる<sup>45)</sup>。

また近年、BDNF の前駆体である precursor BDNF (proBDNF) の中枢神経系での役割が注目されている<sup>10)</sup>。proBDNF は、p75 neurotrophin 受容体 (p75NTR) に特異的に結合後、神経細胞の apoptosis を誘導し、神経伝達では長期抑圧 (LTD) を増強するなど、成熟型 BDNF とは、正反対の生物学的応答を引き起こす点が特徴である。proBDNF の精神疾患との関連について、うつ病患者の血清 proBDNF 濃度は健常者と比較して上昇しており、BDNF 濃度は低下しているとの報告<sup>65)</sup>がある。一方、双極性障害患者の血清 proBDNF 濃度は健常者と比較して低下しており、BDNF 濃度は上昇していると報告され<sup>52)</sup>、気分障害の病態に BDNF プロセッシング障害が関与する可能性が示唆されている。以上、今後の BDNF 研究においては、proBDNF の作用にも同時に注目する必要性が高いと考えられる。

#### おわりに

私たち精神科医は、精神疾患の理解と治療を大きく改善させるために、既存の精神医学分野だけではなく、脳神経生物学的知見にも関心を強くもつよう求められている<sup>38)</sup>。また臨床医として、心身相関に着目することの重要性はこれまでも繰り返し指摘されてきた<sup>22)</sup>。例えば身体疾患におけるうつ病併存率は高いことがわかっており、またうつ病が糖尿病発症のリスク要因となる<sup>46)</sup>など、うつ病が身体疾患の予後を左右するとの報告も相次いでいる。また精神科患者は向精神薬による内分泌・代謝系への副作用や生活能力低下に伴う生活習慣病のリスクにも長期間悩んでおり、身体面の

管理も重要な課題となっている。

脳は心的ストレスを含む外界刺激に対して、自律神経系と内分泌系だけではなく、免疫系を介しても応答し、生体の恒常性を維持しようと試みる<sup>28)</sup>が、近年の研究報告は、免疫系が心身相互に影響する共通の分子基盤としてとくに重要であることを裏付けるものである。がん、糖尿病、心血管疾患などの身体疾患とうつ病を含む精神疾患には慢性炎症が関与しており、特に精神疾患の病態において脳内ミクログリア活性化が重要な位置を占めている。向精神薬のミクログリアへの効果を検討する上で、BDNF および細胞内  $Ca^{2+}$  シグナリングに注目する必要がある。今後も心身相関への免疫系の関与に着目して研究を進め、知識を習得していくことが重要であると考えられる。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) Aguzzi, A., Barres, B. A., Bennett, M. L. : Microglia : scapegoat, saboteur, or something else? *Science*, 339 ; 156-161, 2013
- 2) Bedrosian, T. A., Nelson, R. J. : Influence of the modern light environment on mood. *Mol Psychiatry*, 18 ; 751-757, 2013
- 3) Berridge, M. J. : Dysregulation of neural calcium signaling in Alzheimer disease, bipolar disorder and schizophrenia. *Prion*, 7 ; 2-13, 2013
- 4) Cao, X., Li, L. P., Wang, Q., et al. : Astrocyte-derived ATP modulates depressive-like behaviors. *Nat Med*, 19 ; 773-777, 2013
- 5) Corona, A. W., Norden, D. M., Skendelas, J. P., et al. : Indoleamine 2,3-dioxygenase inhibition attenuates lipopolysaccharide induced persistent microglial activation and depressive-like complications in fractalkine receptor (CX(3)CR1) -deficient mice. *Brain Behav Immun*, 31 ; 134-142, 2013
- 6) Cunningham, C. : Microglia and neurodegeneration : the role of systemic inflammation. *Glia*, 61 ; 71-90, 2013
- 7) Deák, F., Lasztóczy, B., Pacher, P., et al. : Inhibition of voltage-gated calcium channels by fluoxetine in rat hippocampal pyramidal cells. *Neuropharmacology*, 39 ; 1029-1036, 2000
- 8) Fagundes, C. P., Glaser, R., Kiecolt-Glaser, J. K. : Stressful early life experiences and immune dysregulation across the lifespan. *Brain Behav Immun*, 27 ; 8-12, 2013
- 9) Fonken, L. K., Weil, Z. M., Nelson, R. J. : Mice exposed to dim light at night exaggerate inflammatory responses to lipopolysaccharide. *Brain Behav Immun*, 34 ; 159-163, 2013
- 10) Greenberg, M. E., Xu, B., Lu, B., et al. : New insights in the biology of BDNF synthesis and release : implications in CNS function. *J Neurosci*, 29 ; 12764-12767, 2009
- 11) Grønli, J., Soulé, J., Bramham, C. R. : Sleep and protein synthesis-dependent synaptic plasticity : impacts of sleep loss and stress. *Front Behav Neurosci*, 7 ; 224, 2014
- 12) Haroon, E., Raison, C. L., Miller, A. H. : Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology : translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacol*, 37 ; 137-162, 2012
- 13) Hashimoto, K. : Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders : an historical overview and future directions. *Psychiatry Clin Neurosci*, 64 ; 341-357, 2010
- 14) Horikawa, H., Kato, T. A., Mizoguchi, Y., et al. : Inhibitory effects of SSRIs on IFN- $\gamma$  induced microglial activation through the regulation of intracellular calcium. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34 ; 1306-1316, 2010
- 15) Irwin, M. R., Olmstead, R. E., Ganz, P. A., et al. : Sleep disturbance, inflammation and depression risk in cancer survivors. *Brain Behav Immun*, 30 ; S58-S67, 2013
- 16) Iwata, M., Ota, K. T., Duman, R. S. : The inflammasome : pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. *Brain Behav Immun*, 31 ; 105-114, 2013
- 17) Jehn, C. F., Kuehnhardt, D., Bartholomae, A., et al. : Biomarkers of depression in cancer patients. *Cancer*, 107 ; 2723-2729, 2006
- 18) Kato, T. A., Yamauchi, Y., Horikawa, H., et al. : Neurotransmitters, psychotropic drugs and microglia : clinical implications for psychiatry. *Curr Med Chem*, 20 ;

331-344, 2013

19) Kettenmann, H., Hanisch, U. K., Noda, M., et al. : Physiology of microglia. *Physiol Rev*, 91 ; 461-553, 2011

20) Kohman, R. A., Rhodes, J. S. : Neurogenesis, inflammation and behavior. *Brain Behav Immun*, 27 ; 22-32, 2013

21) Koo, J. W., Russo, S. J., Ferguson, D., et al. : Nuclear factor- $\kappa$ B is a critical mediator of stress-impaired neurogenesis and depressive behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107 ; 2669-2674, 2010

22) 久保千春：うつ病は身体疾患の発症や予後を左右する。医学のあゆみ, 219 ; 1125-1128, 2006

23) Kurosawa, S., Hashimoto, E., Ukai, W., et al. : Olanzapine potentiates neuronal survival and neural stem cell differentiation : regulation of endoplasmic reticulum stress response proteins. *J Neural Transm*, 114 ; 1121-1128, 2007

24) 久住一郎, 鈴木克治, 小山 司：双極性障害の診断と細胞内カルシウム・シグナリング。精神経誌, 114 ; 821-828, 2012

25) Lidow, M. S. : Calcium signaling dysfunction in schizophrenia : a unifying approach. *Brain Res Brain Res Rev*, 43 ; 70-84, 2003

26) Marosi, K., Mattson, M. P. : BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends Endocrinol Metab*, 25 ; 89-98, 2014

27) Miller, B. J., Buckley, P., Seabolt, W., et al. : Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia : clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry*, 70 ; 663-671, 2011

28) Miller, G., Chen, E., Cole, S. W. : Health psychology : developing biologically plausible models linking the social world and physical health. *Annu Rev Psychol*, 60 ; 501-524, 2009

29) Mizoguchi, Y., Monji, A., Kato, T., et al. : Brain-derived neurotrophic factor induces sustained elevation of intracellular  $Ca^{2+}$  in rodent microglia. *J Immunol*, 183 ; 7778-7786, 2009

30) Mizoguchi, Y., Monji, A., Kato, T. A., et al. : Possible role of BDNF-induced microglial intracellular  $Ca^{2+}$  elevation in the pathophysiology of neuropsychiatric disorders. *Mini Rev Med Chem*, 11 ; 575-578, 2011

31) 溝口義人, 門司 晃：様々な精神疾患におけるミクログリア活性化の役割。生物精神誌, 24 ; 117-122, 2013

32) 溝口義人, 門司 晃：慢性炎症と気分障害。分子精神医学, 14 ; 30-34, 2014

33) 溝口義人, 門司 晃：免疫系と精神疾患—とくにうつ病との関連—。精神科, 24 ; 282-287, 2014

34) Mizoguchi, Y., Kato, T. A., Seki, Y., et al. : BDNF induces sustained intracellular  $Ca^{2+}$  elevation through the up-regulation of surface TRPC3 channels in rodent microglia. *J Biol Chem*, 289 ; 18549-18555, 2014

35) 門司 晃：精神疾患の神経炎症仮説。精神経誌, 114 ; 124-133, 2012

36) 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

37) Nathan, C., Ding, A. : Nonresolving inflammation. *Cell*, 140 ; 871-882, 2010

38) Nature Editorial : A decade for psychiatric disorder. *Nature*, 463 ; 9, 2010

39) Nevell, L., Zhang, K., Aiello, A. E., et al. : Elevated systemic expression of ER stress related genes is associated with stress-related mental disorders in the Detroit Neighborhood Health Study. *Psychoneuroendocrinology*, 43 ; 62-70, 2014

40) Nilius, B., Owsianik, G., Voets, T., et al. : Transient receptor potential cation channels in disease. *Physiol Rev*, 87 ; 165-217, 2007

41) O'Donovan, A., Rush, G., Hoatam, G., et al. : Suicidal ideation is associated with elevated inflammation in patients with major depressive disorder. *Depress Anxiety*, 30 ; 307-314, 2013

42) Parkhurst, C. N., Yang, G., Ninan, I., et al. : Microglia promote learning-dependent synapse formation through brain-derived neurotrophic factor. *Cell*, 155 ; 1596-1609, 2013

43) Pedersen, B. K., Pedersen, M., Krabbe, K. S., et al. : Role of exercise-induced brain-derived neurotrophic factor production in the regulation of energy homeostasis in mammals. *Exp Physiol*, 94 ; 1153-1160, 2009

44) Raison, C. L., Dantzer, R., Kelley, K. W., et al. : CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN- $\alpha$  : relationship to CNS immune responses and depression. *Mol Psychiatry*, 15 ; 393-403, 2010

45) Roedding, A. S., Gao, A. F., Au-Yeung, W., et al. :

Effect of oxidative stress on TRPM2 and TRPC3 channels in B lymphoblast cells in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 14 ; 151-161, 2012

46) Rotella, F., Mannucci, E. : Depression as a risk factor for diabetes : a meta-analysis of longitudinal studies. *J Clin Psychiatry*, 74 ; 31-37, 2013

47) Santi, C. M., Cayabyab, F. S., Sutton, K. G., et al. : Differential inhibition of T-type calcium channels by neuroleptics. *J Neurosci*, 22 ; 396-403, 2002

48) Schwartz, M., Kipnis, J., Rivest, S., et al. : How do immune cells support and shape the brain in health, disease, and aging? *J Neurosci*, 33 ; 17587-17596, 2013

49) Sen, S., Duman, R., Sanacora, G. : Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications : meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry*, 64 ; 527-532, 2008

50) Simms, B. A., Zamponi, G. W. : Neuronal voltage-gated calcium channels : structure, function, and dysfunction. *Neuron*, 82 ; 24-45, 2014

51) Smoller, J. W., Ripke, S., Lee, P. H., et al. : Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders : a genome-wide analysis. *Lancet*, 381 ; 1371-1379, 2013

52) Södersten, K., Pålsson, E., Ishima, T., et al. : Abnormality in serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF in mood-stabilized patients with bipolar disorder : a study of two independent cohorts. *J Affect Disord*, 160 ; 1-9, 2014

53) Solís-Chagoyán, H., Calixto, E., Figueroa, A., et al. : Microtubule organization and L-type voltage-activated calcium current in olfactory neuronal cells obtained from patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*, 143 (2-3) ; 384-389, 2013

54) 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

55) Stertz, L., Magalhães, P. V., Kapczinski, F. : Is bipolar disorder an inflammatory condition? The rele-

vance of microglial activation. *Curr Opin Psychiatry*, 26 ; 19-26, 2013

56) Suzuki, K., Sugihara, G., Ouchi, Y., et al. : Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry*, 70 ; 49-58, 2013

57) Tabas, I., Glass, C. K. : Anti-inflammatory therapy in chronic disease : challenges and opportunities. *Science*, 339 ; 166-172, 2013

58) Takano, A., Arakawa, R., Ito, H., et al. : Peripheral benzodiazepine receptors in patients with chronic schizophrenia : a PET study with [<sup>11</sup>C] DAA1106. *Int J Neuropsychopharmacol*, 13 ; 943-950, 2010

59) Taliáz, D., Stall, N., Dar, D. E., et al. : Knockdown of brain-derived neurotrophic factor in specific brain sites precipitates behaviors associated with depression and reduces neurogenesis. *Mol Psychiatry*, 15 ; 80-92, 2010

60) Tchkonja, T., Zhu, Y., van Deursen, J., et al. : Cellular senescence and the senescent secretory phenotype : therapeutic opportunities. *J Clin Invest*, 123 ; 966-972, 2013

61) Tong, L., Prieto, G. A., Kramár, E. A., et al. : Brain-derived neurotrophic factor-dependent synaptic plasticity is suppressed by interleukin-1 $\beta$  via p38 mitogen-activated protein kinase. *J Neurosci*, 32 ; 17714-17724, 2012

62) Traboulsie, A., Chemin, J., Kupfer, E., et al. : T-type calcium channels are inhibited by fluoxetine and its metabolite norfluoxetine. *Mol Pharmacol*, 69 ; 1963-1968, 2006

63) van Berckel, B. N., Bossong, M. G., Boellaard, R., et al. : Microglia activation in recent-onset schizophrenia : a quantitative (R)-[<sup>11</sup>C] PK11195 positron emission tomography study. *Biol Psychiatry*, 64 ; 820-822, 2008

64) Wium-Andersen, M. K., Ørsted, D. D., Nielsen, S. F., et al. : Elevated C-reactive protein levels, psychological distress, and depression in 73,131 individuals. *JAMA Psychiatry*, 70 ; 176-184, 2013

65) Zhou, L., Xiong, J., Lim, Y., et al. : Upregulation of blood proBDNF and its receptors in major depression. *J Affect Disord*, 150 ; 776-784, 2013

**Immune System and Psychiatric Disorders :  
Involvement of BDNF and Intracellular Ca<sup>2+</sup> Signaling**

Yoshito MIZOGUCHI, Akira MONJI

*Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Saga University*

Nonresolving low-grade inflammation is supposed to underly the basis of chronic disorders including cancer, type 2 diabete, cardiovascular diseases, obesity and psychiatric disorders such as depression. There is increasing evidence suggesting that pathophysiology of psychiatric disorders is related to the inflammatory responses mediated by microglial cells. Elevation of intracellular Ca<sup>2+</sup> is important in activation of microglial cell functions, including proliferation, release of NO, cytokines and BDNF. It has been shown that alteration of intracellular Ca<sup>2+</sup> signaling underlies the pathophysiology of psychiatric disorders, including schizophrenia, depression and bipolar disorders. Microglial cells are able to respond to BDNF, which may be important for the regulation of inflammatory responses, and may also be involved in the pathophysiology and/or the treatment of psychiatric disorders.

< Authors' abstract >

< **Keywords** : neuroinflammation, depression, microglia, BDNF, calcium >

---