

精神科治療による神経可塑性へのアプローチ ——オートファジー概念の導入——

丹生谷 正史¹⁾, 高橋 知久¹⁾, 戸田 裕之¹⁾, 鈴木 豪²⁾, 清水 邦夫³⁾

近年うつ病研究, ストレス研究の基礎分野において神経可塑性が議論されることが多かった。特に, うつ病治療による脳由来神経栄養因子の発現亢進から海馬歯状回での神経新生が注目された。しかしながら, 高次脳機能の障害である精神疾患を考えるにあたり, より広い脳部位での神経可塑性を追求する必要がある。神経可塑性を生み出す機構の候補として自食, オートファジー過程を提唱する。自食は酵母から哺乳類細胞に至るまで保存されている重要機構であり, 老朽蛋白・細胞内小器官の回収, 再生資源供与を行っている。我々のグループは, まず電気けいれん療法の動物モデルにて検討し, 海馬領域でオートファジー信号が亢進していることを確認し, 報告済みである。線虫, ショウジョウバエ, 神経培養細胞の基礎研究では, 細胞内の自食機構によって樹状突起, シナプスの受容体数を含む微細構造が制御されていることが報告されている。神経可塑性においては, 神経新生, 樹状突起シナプス形成とともに, 不必要となった神経連絡を断つことも重要である。精神科における治療過程でも意義をもつ可能性のある現象としてオートファジー過程を紹介する。

<索引用語: ストレス耐性, 神経可塑性, オートファジー, 脳由来神経栄養因子, アポトーシス>

はじめに

実験動物を使うストレス研究に神経可塑性の概念が導入されたのは1990年前後であり, McEwenグループがストレスによる神経突起の減少を主張したころから始まった²⁰⁾。その後神経栄養因子の研究^{7,8,9)}から海馬神経新生の研究⁵⁾へと進んだというのが大きな流れである。一方, 日本における精神科学術方面ではコーピング研究, 自然治癒力研究を進めていた八木²¹⁾がレジリエンスという言葉を多用するようになった²²⁾。神経可塑性の基礎研究は脳内におけるシナプス結合の強化・消去, 受容体数の調節, 神経新生領域での細胞数の制御を課題とし, 最終的には学習機能, ストレス耐性といった個体としての表現型との相関を知ること

を目的としている。精神科領域における基礎系と臨床系の研究はストレス耐性 (stress resilience) という共通課題に取り組んでいるといえる。今回は最近提出した3本の原著論文^{10,17,19)}を中心に論述する。

I. ストレス耐性

図1は長期選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) 投与によってストレス性胃粘膜損傷がかなりの部分予防可能となることを示す図である¹⁹⁾。これがストレス耐性を視覚的に確認する1つの方法である。末梢的には, 急性期のSSRI投与は細胞内への再取り込み阻害により血小板内のセロトニンを枯渇させ, 凝固能を損傷し, 胃粘膜

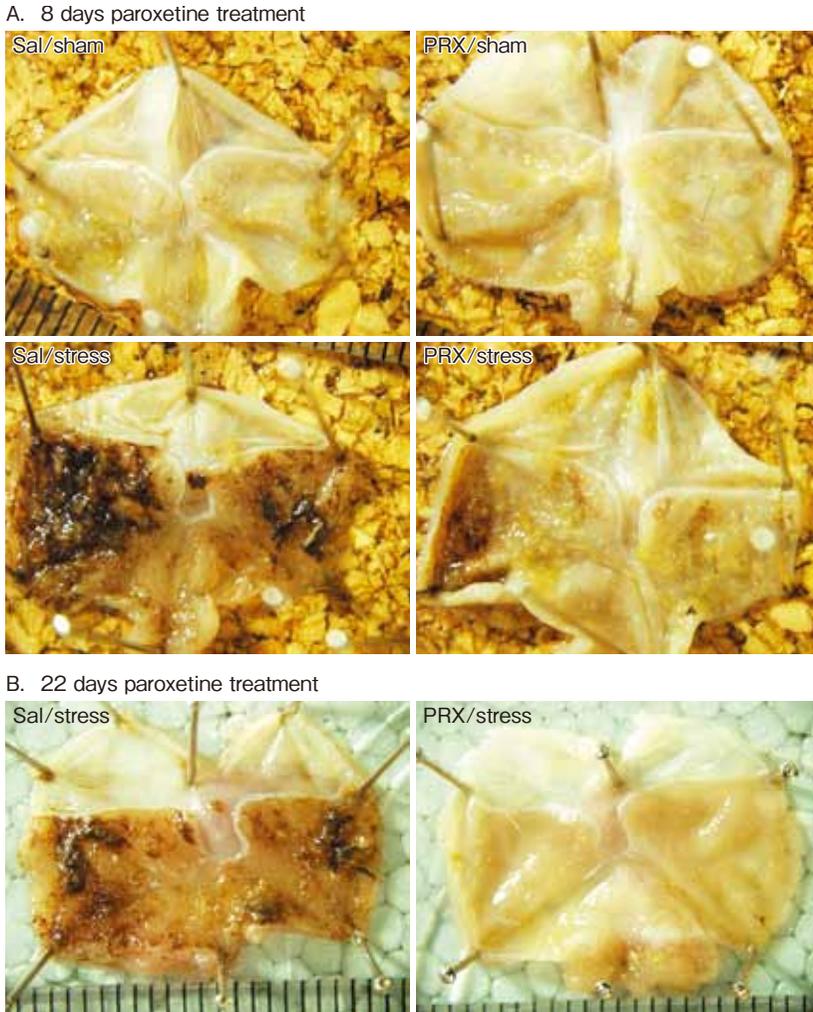


図1 胃粘膜でみるストレス耐性

SSRI（ここではパロキセチン：PRX）投与はストレスによる胃粘膜びらんの出現を防止する。胃粘膜にみられるびらん減少がストレス耐性であり、これはSSRIによって生み出された中枢神経内の神経可塑性によるものと考えられる。

を含め多くの臓器に出血傾向が生じる。さらに胃では、迷走神経への5-HT₃受容体刺激を介して、胃酸分泌が増加する。よって投与急性期ではむしろ胃粘膜を損傷するSSRIが、長期投与で胃粘膜を保護している。抗うつ薬の長期投与により胃のストレス耐性が獲得されているわけであり、この背後には脳内機構（神経可塑性による適応状況）が存在するはずである。この具体像が知りたいのである。循環器内科領域でSSRI使用による心筋

梗塞の発病低下が知られている¹²⁾。これはSSRI自身による凝固能低下があるため、ストレス耐性の関与は判然としない。もちろん、基礎研究では、行動研究からストレス耐性を示せるのであるが、写真でとなると、胃粘膜が最も明示することが容易である。

II. 神経可塑性

近年のストレス関連の基礎研究はやや海馬領域

の神経新生研究を強調しすぎた。神経細胞同士の連絡は、構成員である神経細胞の増加で、しかも海馬歯状回内の顆粒細胞の増加のみで、どれだけ変化するというのであろう。それよりシナプス数の増減、樹状突起の消長で脳内全体に生み出される可塑性の変化のほうが大きな問題ではないのか？ そのような発想のもとで、我々は2014年電気けいれん療法で脳内オートファジー (autophagy) 信号が活性化されるという研究内容を発表した¹⁰⁾(図2)。海馬培養細胞¹⁵⁾、線虫¹¹⁾やハエ¹⁶⁾の最新の研究ではシナプス形成、特定の受容体数調整にオートファジーが関与していることの発表が続いている。それに加えて、当グループは抗うつ作用、抗不安作用をもち、神経新生を亢進する電気けいれん療法⁵⁾、磁気刺激療法⁶⁾、良環境飼育³⁾によって海馬オートファジー信号が賦活されるかを研究対象としている。作用機序の特定される(トランスポータに、受容体に、分解酵素に結合する)抗うつ薬による研究よりも、効果は強いが作用機序は多岐で特定の作用機序が不明の手段を研究対象とするほうが、予想しない新規作用点が開拓される可能性が高い。我々の脳内でも刻々とシナプスは築かれ、使われないシナプスは消去の道をたどっているが、この過程にオートファジーが関与している可能性を追求している。

簡単に紹介するとオートファジー解明は日本がリードしてきた。オートファゴソーム上に脂質修飾を受けたLC3-IIが結合すると、三日月型のオートファゴソーム膜が延長し、陳旧化した細胞内小器官を取り込みライソゾームと融合し、分解後新鮮な細胞構成物の材料を提供する。分解すべき陳旧物質が多すぎる場合はすべてを分解して、その細胞は消失する。けいれん重積は神経細胞死を引き起こすが、まずこの動物モデルでオートファジー過程が強く動くことが報告された¹⁾。続いて、神経細胞死を引き起こさないとされる電気けいれん療法によってオートファジー過程が動いていることを示したわけである。電気けいれん療法では海馬アポトーシス信号の亢進はなく、ストレス処理による海馬アポトーシス信号の亢進は確

認された¹⁰⁾。オートファジーはそれが進み過ぎると細胞全体を自食し細胞死を引き起こすが、途中であれば、危機的状況を乗り切る機構として働き、刻々と姿を変える神経樹状突起の可塑性に関与している可能性がある。ミトコンドリアを集中的に自食するマイトファジーという過程も存在する。BDNF (brain derived neurotrophic factor) がオートファジーを制御するという培養での研究が、昨年提出されている²⁾。さらにBDNFがオートファジー信号の最上流でありシナプス部分に局在するmTOR (mammalian target of rapamycin) を介して、樹状突起におけるシナプス形成¹⁴⁾、受容体発現¹⁸⁾に関与するとの報告もすでに存在する。近年その迅速な抗うつ効果が注目されているケタミンの作用機序としてmTORリン酸化が報告されている⁴⁾。そんな中で、抗うつ作用を有する電気けいれん療法にオートファジー信号誘導作用のあることを見出したわけである。ただし、mTORの活性化は樹状突起新生に関与する現象であり、オートファジーはmTORの不活性化の中で起こる現象であるため、注意深い解釈が必要である。BDNFはシナプス新生樹状突起新生に関与し、オートファジー過程はストレス下で形成された好ましくない神経連絡を断つ役目を持ち、その両者の役割は180度異なると暫定的に考えると理解が容易となる。mTORは樹状突起部分で働くリン酸化により活性化される蛋白であるから、それぞれの樹状突起部分で異なる制御を有することはあり得ることである。オートファジーに関しては、はじめにてんかん重積で変化が注目され¹⁾、そのあと電気けいれん療法で同様の変化が発見されており、BDNFの抗うつ効果の注目と同じ動きである^{7,8)}。さらに付言すれば、リチウム、カルバマゼピン、バルプロ酸といった気分調整薬はmTOR非依存性にオートファジー活性を亢進させることがすでに報告されており、これら物質の抗変性疾患作用が主に注目されている¹³⁾。

神経可塑性を論ずる際は、やはりBDNFを避けることはできない。図3にレンジャー訓練隊員での血中BDNF濃度の減少をみた研究¹⁷⁾を紹介す

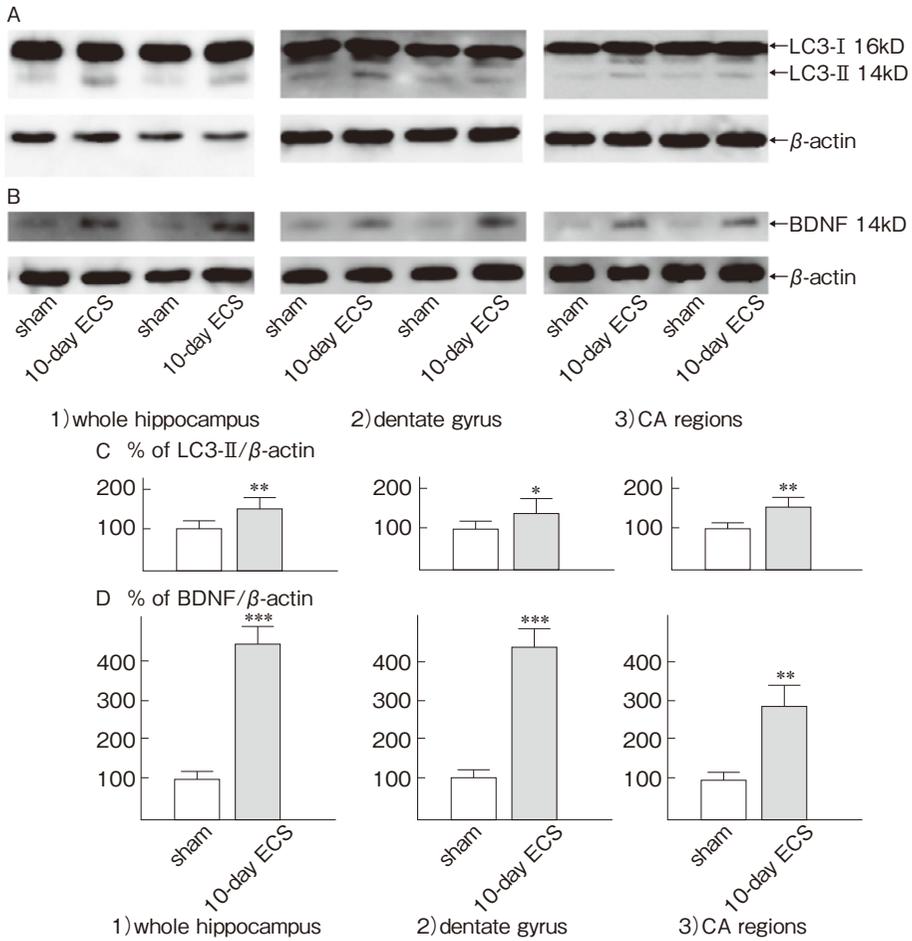


図2 電気けいれん療法モデルでのオートファジー信号亢進

10日間の電気けいれん刺激 (electroconvulsive seizure: ECS) によってラット海馬全体、歯状回、CA領域でBDNFが新規翻訳されるのは過去の報告どおりである (BおよびD)。BDNFの活性型は14 kDの小さな蛋白である。オートファゴソムの膜内に組み込まれ、これを伸長しライソソームとの融合に備える機能蛋白であるLC3-IIが10日間のECSによって誘導されていることを発見している (AおよびC)。LC3-IIはLC3-IのC末端フォスファチジルエタノールアミンで修飾されて作製される。この修飾によって、蛋白の泳動が若干早まるためウエスタンブロットによって検出される。BDNFの翻訳亢進とLC3-II発現亢進のあいだには、現在のところ関連は見出されていないことに留意されたい。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

る。脳内から少なくともBDNFは能動輸送により血中へ移る。血小板中に大量のBDNFが存在するため定量には plasma を用いている。ストレスによる血中栄養因子低下は、現在までの報告でほぼ共通した所見であるが、睡眠時間の減少、運動、間欠的飢餓状況によってBDNFは増加することも知られている。レンジャー訓練という過酷なス

トレスの中では睡眠時間の減少、筋肉運動、不十分な食物摂取という因子にもかかわらず血中栄養因子低下は有意である。VEGF (vascular endothelial growth factor) も海馬領域での神経栄養作用の認められる機能蛋白である。これがストレスによって血中濃度を低下することはこの報告によって初めて確認された。睡眠時間 (total sleep) の

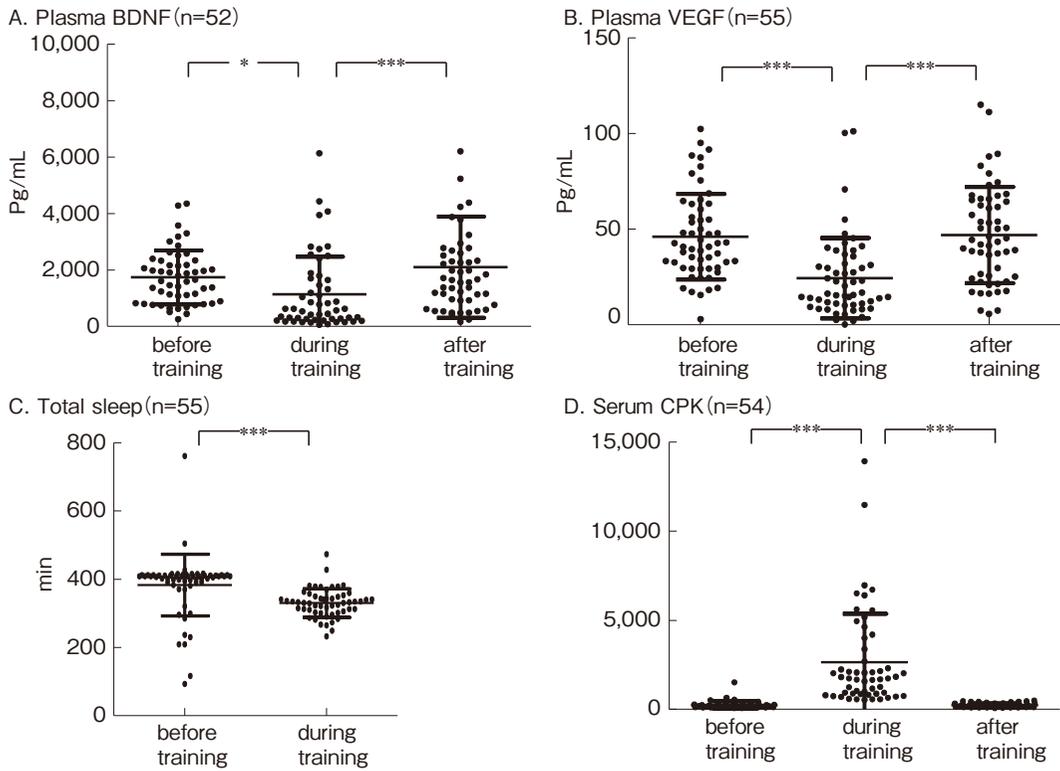


図3 ストレスと神経栄養因子

自衛隊レンジャー訓練での血中BDNF (brain derived neurotrophic factor), VEGF (vascular endothelial growth factor) 濃度の低下を示している。* $p < 0.05$, *** $p < 0.001$

減少は腕時計型の自律神経機能と体動をとらえる検出器で、運動量の増加は血中クレアチンフォスホキナーゼ (CPK) の上昇で確認している。全身細胞はBDNFを作製しているが、その意義は全く不明である。脳内の細胞と全身の細胞が同様の信号トラブルを細胞内で抱えている可能性をふくめてさらなる探索が必要である。

おわりに

新しいメカニズムということで、ややなじみのない分野の紹介となり、また、新しいメカニズムを追求する上では何よりも、大胆な既成概念にとらわれない発想が重要となるため、やや推論過程の多い文脈となったこともお許しいただきたい。神経細胞は絶えず形を変え、新たなシナプス形成、既存のシナプスの消退が行われている、身体

の中で最もダイナミックな場所である。ここにこそ、疾病克服、抗加齢のすべてが詰まっているものの、解明が最も難しい対象である。少なくとも個人に安寧をもたらす、不必要な苦悩を排除できる道筋がつくまでの努力が、現在精神科基礎研究の分野で行われている。

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) Cao, L., Chen, R., Xu, J., et al. : Vitamin E inhibits activated chaperone-mediated autophagy in rats with status epilepticus. *Neuroscience*, 161 ; 73-77, 2009
- 2) Chen, A., Xiong, L. J., Tong, Y., et al. : Neuroprotective effect of brain-derived neurotrophic factor mediated by autophagy through the PI3K/Akt/mTOR pathway. *Mol Med Rep*, 8 ; 1011-1016, 2013

- 3) Ickes, B. R., Pham, T. M., Sanders, L. A., et al. : Long-term environmental enrichment leads to regional increases in neurotrophin levels in rat brain. *Exp Neurol*, 164 ; 45-52, 2000
- 4) Li, N., Lee B, Liu, R. J., et al. : mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science*, 329 ; 959-964, 2010
- 5) Madsen, T. M., Treschow, A., Bengzon, J., et al. : Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry*, 47 ; 1043-1049, 2000
- 6) Müller, M. B., Toschi, N., Kresse, A. E., et al. : Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. *Neuropsychopharmacology*, 23 ; 205-215, 2000
- 7) Nibuya, M., Morinobu, S., Duman, R. S. : Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci*, 15 ; 7539-7547, 1995
- 8) Nibuya, M., Nestler, E. J., Duman, R. S. : Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J Neurosci*, 16 ; 2365-2372, 1996
- 9) Nibuya, M., Tanaka, T., Satoh, Y., et al. : Psychological aspects of stress : Resilient life through successful allostasis. *Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) : Causes, Symptoms and Treatment* (ed. by Egan S. J.). Nova Science Publishers, New York, p.141-157, 2010
- 10) Otabe, H., Nibuya, M., Shimazaki, K., et al. : Electroconvulsive seizures enhance autophagy signaling in rat hippocampus. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 50 ; 37-43, 2014
- 11) Rowland, A. M., Richmond, J. E., Olsen, J. G., et al. : Presynaptic terminals independently regulate synaptic clustering and autophagy of GABA_A receptors in *Caenorhabditis elegans*. *J Neurosci*, 26 ; 1711-1720, 2006
- 12) Sauer, W. H., Berlin, J. A., Kimmel, S. E. : Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction. *Circulation*, 104 ; 1894-1898, 2001
- 13) Sarkar, S., Ravikumar, B., Floto, R. A., et al. : Rapamycin and mTOR-independent autophagy inducers ameliorate toxicity of polyglutamine-expanded huntingtin and related proteinopathies. *Cell Death Differ*, 16 ; 46-56, 2009
- 14) Schratt, G. M., Nigh, E. A., Chen, W. G., et al. : BDNF regulates the translation of a select group of mRNAs by a mammalian target of rapamycin-phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathway during neuronal development. *J Neurosci*, 24 ; 7366-7377, 2004
- 15) Shehata, M., Matsumura, H., Okubo-Suzuki, R, et al. : Neuronal stimulation induces autophagy in hippocampal neurons that is involved in AMPA receptor degradation after chemical long-term depression. *J Neurosci*, 32 ; 10413-10422, 2012
- 16) Shen, W., Ganetzky, B. : Autophagy promotes synapse development in *Drosophila*. *J Cell Biol*, 187 ; 71-79, 2009
- 17) Suzuki, G., Tokuno, S., Nibuya, M., et al. : Decreased plasma brain-derived neurotrophic factor and vascular endothelial growth factor concentrations during military training. *PLoS One*, 9 ; e89455, 2014
- 18) Slipczuk, L., Bekinschtein, P., Katze, C., et al. : BDNF activates mTOR to regulate GluR1 expression required for memory formation. *PLoS One*, 4 ; e6007, 2009
- 19) Takahashi, T., Suzuki, G., Nibuya, M., et al. : Therapeutic effect of paroxetine on stress-induced gastric lesions in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 36 ; 39-43, 2012
- 20) Watanabe, Y., Gould, E., Daniels, D. C., et al. : Tianeptine attenuates stress-induced morphological changes in the hippocampus. *Eur J Pharmacol*, 222 ; 157-162, 1992
- 21) 八木剛平, 田辺 英 : 精神医学史における自然治癒力. *精神療法*, 26 ; 430-440, 2000
- 22) 八木剛平 : 精神療法と薬物療法が会うところ, natural resilience theory の視点から. *臨床精神医学*, 41 ; 26-32, 2012

Involvement of Autophagy in Neuronal Plasticity by Psychiatric Treatment

Masashi NIBUYA¹⁾, Tomohisa TAKAHASHI¹⁾, Hiroyuki TODA¹⁾,
Go SUZUKI²⁾, Kunio SHIMIZU³⁾

1) *Department of Psychiatry, National Defense Medical College*

2) *JAXA Space Biomedical Research Office*

3) *Division of Behavioral Science, National Defense Medical College*

Recently we have reported increased hippocampal autophagy signaling after multiple electroconvulsive seizure treatments. The involvement of autophagy process in the neuronal plasticity of synapses and dendrites and in the regulation of the number of specific receptors has been reported in basic studies using *C. elegans*, *drosophila*, and cultured neurons. The importance of the autophagy process in neuronal plasticity that supports the stress resilience should be further studied.

<Authors' abstract>

<**Keywords**: stress resilience, neuronal plasticity, autophagy, brain-derived neurotrophic factor>
