

うつ治療の分子機構解明から 創発的な治療戦略をめざす

東京理科大学 基礎工学部 生物工学科 准教授 せぎ にした えり
東京理科大学 総合研究院 脳学際研究部門 分担研究者 瀬木(西田) 恵里

はじめに

筆者は、2015年に理科大に着任し、うつ病を中心とする病態・治療メカニズムの解明を通じて、新しい治療標的の同定を目指した研究を進めています。

主として動物モデルを用い、個体・組織・細胞・分子を柔軟に行き来する研究を目指しています。幸いなことに2016年度より脳学際研究部門に参加する機会を得ました。本部門では、生物実験系のみならず、情報・システム・機械工学など多岐にわたる研究者が参加しており、このような連携を通じて、異分野融合を意識した研究をさらに推し進めていきたいと考えています。

本稿では特に、うつ治療がどのように海馬の機能を調節しているかに着目し、海馬での神経新生促進作用と成熟神経の機能的“若返り”作用について紹介したいと思います。

うつ病の症状と発症要因、その治療

1. うつ病とは

うつ病は代表的な精神疾患の一つです。うつ病の症状には、「抑うつ気分」「興味・喜びの消失」が主要なものとして挙げられますが、その他に「決断力の低下」「疲労感」「無力感」「睡眠・食欲の変化」「希死念慮（自死を考えること）」など多様な症状があります。

近年の罹患率の増大や自殺の主要な要因となることから、うつ病の理解や治療開発に向けての社会的関心も高まっています。うつ病の病態像から、うつ病態では脳の機能の中で

も、「認知」「判断力」「快・不快の情動」「自律神経系」といった複数の脳機能の異常もしくは不全が起きていることが予想されます。

2. うつ病の発症要因

うつ病の発症には遺伝的要因と環境要因の両方の関与が予想されています。

うつ病の発症と関連がある遺伝子候補はいくつか挙げられていますが、単一の原因遺伝子は見出されていません。したがって、遺伝子の異常は、発症の原因というよりは発症のしやすさ（脆弱性）に関与していると考えられます。またうつ病の誘発因子として、心理的・身体的ストレスや環境の変化がよく知られていますが、ストレスを受けてもすべての人がうつ病を発症するわけではなく、また生死に関係するようなストレスを受けた場合は、むしろ外傷後ストレス症候群（PTSD）を発症することが多いといわれています。

したがって、うつ病の発症には遺伝的要因と環境要因の組み合わせが重要であると考えられ、その組み合わせは複数存在すると予想されます。

3. うつ病の治療

うつ病の治療には、セロトニンやノルアドレナリン再取り込み阻害薬（セロトニン・ノルアドレナリンの濃度を上昇させる薬）が第一選択肢としてあげられます。すなわち、うつ病態の脳では、神経伝達物質のセロトニン系やノルアドレナリン系のシグナルが障害されていることが予想されます。しかし、これら抗うつ薬の治療効果が現れるまでには2～3

海馬：学習・記憶・感情を制御



海馬の神経回路



図1 海馬の構造

週間かかり、これらの伝達物質の濃度の上昇がすぐに抗うつ効果を発揮するわけではありません。さらに、これら治療薬による治療反応性は、6～7割程度にとどまります。したがって、これら神経伝達物質の量を増やすだけでは根本的な治療効果に結びつかない可能性があります。

現在、このような難治性のうつ病に対する治療として、電気けいれん療法があります。この療法は、全身麻酔が必要なため入院が必要ですが、治療反応性が良いことが分かっています。しかしながらその治療メカニズムは未だに不明な点が多いのが現状です。したがって、筆者はこれらのうつ治療シグナルの解明を通じて、新たな治療標的の同定・治療戦略の提唱を行いたいと考えています。

うつ病・うつ治療における海馬の変化

うつ病の発症に関わる脳部位は、たくさんありますが、その一つに海馬があります。

海馬は大脳辺縁系と呼ばれる部位に存在します。海馬は、学習や記憶に重要な脳部位であることはよく知られていますが、感情など外部からの情報に基づいて現れる反応（情動

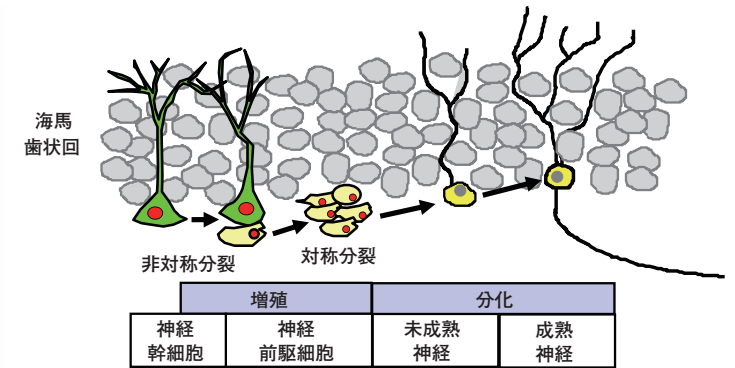


図2 海馬における神経新生の過程

反応)にも寄与することが知られています。また海馬はストレスに対する感受性が高い組織であることが知られており、脳イメージング解析から、うつ病患者では海馬の体積が小さくなっていること、また、動物モデルでも長期ストレスを受けた動物の海馬では、神経の形態の萎縮が認められています。

うつ病態では、気分障害とともに記憶能力の減退なども認められ、うつ病の発症により海馬機能の異常が起きていることが示唆されています。しかしながら、今のところ海馬機能の異常が、うつ病の原因となっているのか、うつ病の結果起きるのかについては分かっていません。

うつ治療による海馬神経の新生メカニズム

1. 成体脳の神経新生

成体の脳では、ほとんどの領域で新たな神経を産生できませんが、海馬では、例外的に生涯にわたり新たな神経を生み出すことができます。これを成体海馬での神経新生作用と呼んでいます。これは図1, 2に示すように成体でも神経幹細胞が存在し続け、増殖・分化が起きているためです。

海馬の神経新生は外部からの刺激に対して敏感に反応し、ストレスをうけるとその作用が減少するのに対して、学習や運動、うつ治療によって増加することが知られています。

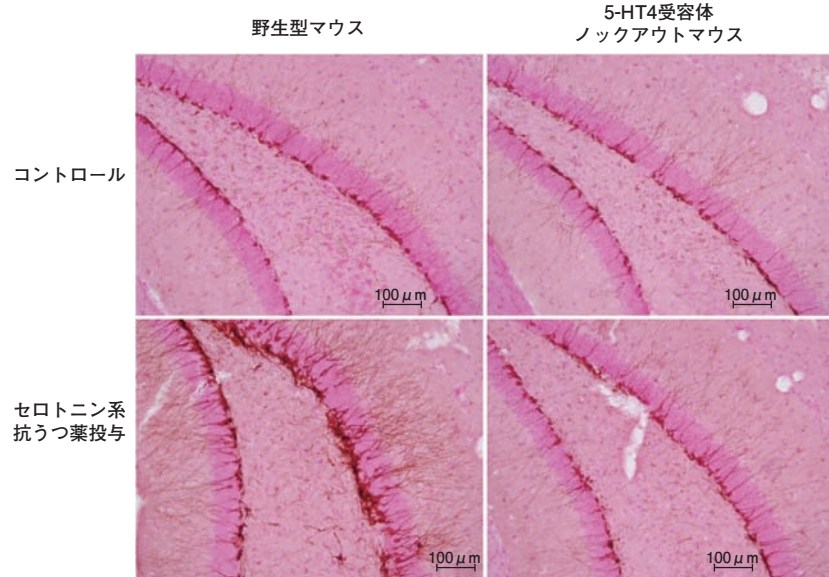


写真1 海馬における未成熟神経の染色像 (茶色)

野生型マウス (左) では抗うつ薬投与によって未成熟神経での数の増大と樹状突起の伸長が認められる。5-HT4受容体ノックアウトマウス (右) では、抗うつ薬による反応が消失している。

また動物実験により、うつ治療によって神経が増加することで、抗うつ効果が部分的にですがもたらされていることも分かってきました。

筆者たちは、以下に述べるようにうつ治療による神経新生のメカニズムを一部明らかにしてきました。

2. うつ治療による神経新生の促進メカニズム

セロトニン再取り込み阻害薬が投与されると、神経のシナプス終末でセロトニンの濃度が上昇し、セロトニンの効果が増強します。セロトニンは受容体を介してその作用を発揮しますが、セロトニン受容体には14種類のサブタイプが存在し、どの受容体が、海馬の神経新生に重要であるかは分かっていませんでした。

筆者らはこの中で、海馬で多く発現しているセロトニンのタイプ4受容体 (5-HT4受容体) に着目し、その受容体をノックアウトしたマウスを用いて、その寄与を調べました。すると、5-HT4受容体ノックアウトマウスで

は、セロトニン再取り込み阻害薬による海馬での細胞増殖や神経分化の増加が見られなくなることが分かりました (写真1)。

この受容体は、増殖している細胞には発現していませんが、その周囲にある成熟した神経細胞に多く発現していました。またこの受容体ノックアウトマウスでは、抗うつ薬による成長・栄養因子の発現上昇も起きてい

ないことが分かりました。したがって、抗うつ薬による神経新生の増加は、5-HT4受容体を介したシグナルが必要であり、また成熟した神経が産生する成長因子の発現を促進させることが重要であると考えられます。

一方で、著者たちは難治性うつ病の治療に用いられる電気けいれん療法の動物モデルでも、神経新生作用のメカニズムを解析しました。電気けいれん療法モデルでは、抗うつ薬投与よりも早く、また強力に神経新生の促進作用が現れ、この効果には成熟神経から産生される血管内皮成長因子 (VEGF) が、海馬での神経幹細胞の増殖に重要な役割を果たしていることを明らかにしました。しかしながら、成長因子・栄養因子はその他にも多く存在することから、どの因子がどの場合に重要かは不明な点が多く、今後検討していく必要があります。

うつ治療による成熟した神経の機能変化

1. 神経発生における分化・成熟

それでは、一度成熟した神経の機能はうつ

治療によって、どのように変化すると考えられるのでしょうか。

増殖した神経前駆細胞は、樹状突起や軸索をのばしながら、神経機能である活動電位の発生やシナプス機能を獲得

します。このような分化・成熟の段階で、幼弱な神経は一過性に興奮性を増大させ、その後刺激による反応性の変化、すなわち神経の可塑性を獲得します。このような過程に伴い、神経はさまざまな分化・成熟マーカーとよばれる因子の発現変化を起こします (図3)。

うつ病態やストレスモデルでは、成熟した神経の形態や機能にも異常が起きることが知られています。また、うつ治療モデルによって成熟神経で成長因子の発現が変化していることから、成熟神経の機能変化は、海馬機能の調節に重要な役割を果たしていると予想されます。この点について、近年筆者を含む研究グループにより、神経の成熟指標という観点から興味深い知見が得られています。

2. うつ治療による

海馬神経の成熟指標の変化

うつ治療によって、海馬の歯状回神経の成熟状態がどのように変化するかを検討すると、成熟神経の分子マーカーの発現が、減少していることが分かりました。また、神経の機能を調べてみると、成熟神経と比較して、神経の興奮性が増大していました。また成熟した神経の指標である神経の可塑性は、減弱していました。これらの変化は、神経の機能が成熟状態よりも前の未成熟な状態に近いことを示唆しています。また、治療メカニズムが異なるセロトニン系の抗うつ薬投与と電気けいれん刺激で、同じような変化が起きていることから、うつ治療に共通する機能変化であることが予想されます。

さらに、これらうつ治療による海馬での遺伝子発現パターンを、未成熟状態な海馬機能

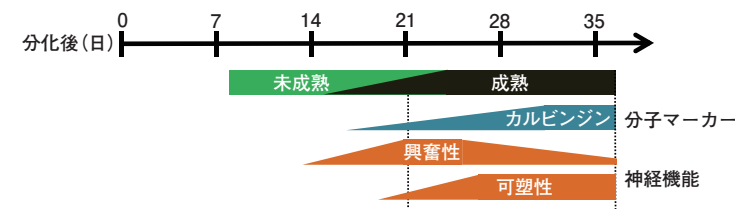


図3 成体海馬の神経成熟に伴う分子マーカーの発現・機能変化

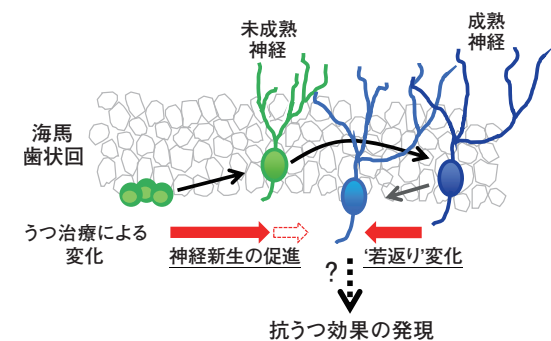


図4 抗うつ治療による海馬神経の2つの機能変化

を持つことが知られる遺伝子改変動物での遺伝子発現パターンと比較したところ、両者が有意に類似していることが分かり、うつ治療により成熟神経の機能が「若返った」状態に類似することが示唆されました。

まとめ

筆者たちはこれまでの研究から、うつ治療によって、海馬では神経新生の促進と成熟神経の成熟表現の両面から変化を受け、その結果海馬の機能が調節されていると考えています (図4)。しかしながら、現在のところ、これらの変化が、どのようにうつ病の治療効果に結びつくかは、分かっていません。

近年の研究により、海馬神経の活性化は、うつ行動の抑制や不安行動の抑制をもたらすことが示唆されており、海馬の神経新生作用と合わせて、海馬の新たな機能調節がおきているものと考えています。今後は、海馬の機能が不全となるうつ病モデルの評価法の確立とともに、うつ病モデルでのうつ治療効果・海馬機能調節との関わりを明らかにしていくことが重要と考えています。