

## 脳におけるトランスアクチベーション機構について\* —モノアミンと神経栄養因子とのクロストークの可能性—

土岡麻美\*\*<sup>1)</sup> 竹林 実\*\*

**Key Words** : transactivation, neurogenesis, monoamines, neurotrophic factors, growth factors, glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF)

### はじめに

これまで、一度完成してしまった神経系は二度と再生しないと考えられていたが、近年、成体脳でも海馬や前頭皮質などで神経細胞が新たに発生すること(神経新生: neurogenesis)が報告されてきた。精神科領域でも気分障害などの病因の一つとして神経細胞やグリア細胞の減少およびそれらの機能異常が考えられている。一方、抗うつ薬などの治療薬が、これらの細胞を活発化させる神経栄養因子および成長因子を増加させることや、それに続く神経新生あるいは可塑的变化が治療効果として注目されている<sup>1)</sup>。

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF: 脳由来神経栄養因子), nerve growth factor (NGF: 神経成長因子), neurotrophin-3/4のニューロトロフィンファミリー, glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF: グリア細胞株由来神経栄養因子)の神経栄養因子, epidermal growth factor (EGF: 上皮細胞増殖因子), fibroblast growth factor (FGF: 繊維芽細胞増殖因子)の成長因子などによる細胞増殖・生存促進作用はそれ

ぞれの受容体(Trk, Ret, EGF受容体, FGF受容体など)を介したシグナル伝達経路の下流で得られる。これらの受容体はいずれも受容体型チロシンキナーゼ(receptor tyrosine kinase: RTK)と呼ばれるものであり、下流では一般的にPLC $\gamma$ の活性化に続く細胞内Ca<sup>2+</sup>の増加のほかにMEK/ERK系, PI3-K/Akt系といった細胞増殖・生存促進とかかわりの深いシグナル伝達分子群が活性化されることが知られている。近年、抗うつ薬や抗精神病薬の薬理作用に関連の深いモノアミンや依存性薬物の重要な作用点であるG蛋白共役型受容体(G-protein-coupled receptor: GPCR)を刺激することによっても、MEK/ERK系やPI3-K/Akt系が活性化し、神経に保護的な効果が得られることが報告されている。なかでも「G蛋白共役型受容体」が「受容体型チロシンキナーゼ」の活性化を経由して、下流のシグナル伝達経路を活性化させる“transactivation(トランスアクチベーション)”は、新しいタイプのシグナル伝達経路として注目されている。言い換えると、神経栄養因子および成長因子の受容体をそれらのリガンドで直接刺激しなくても、特定のG蛋白共役型受容体を刺激することで、同等の作用が得られる可能性があるといえる。

### Transactivationとは

Transactivationとは「G蛋白共役型受容体を受

\* Brain Science④④—Mechanism of transactivation in the brain: the crosstalk between monoamines and neurotrophic factors.

\*\* Mami TSUCHIOKA & Minoru TAKEBAYASHI, M.D., Ph.D.: 国立病院機構呉医療センター臨床研究部・精神科〔〒737-0023 広島県呉市青山町3-1〕; Institute of Clinical Research and Department of Psychiatry, National Hospital Organization Kure Medical Center, Kure, Hiroshima 737-0023, Japan.

<sup>1)</sup> 兼 広島大学大学院医歯薬学総合研究科薬効解析科学〔〒734-8551 広島県広島市南区霞1-2-3〕

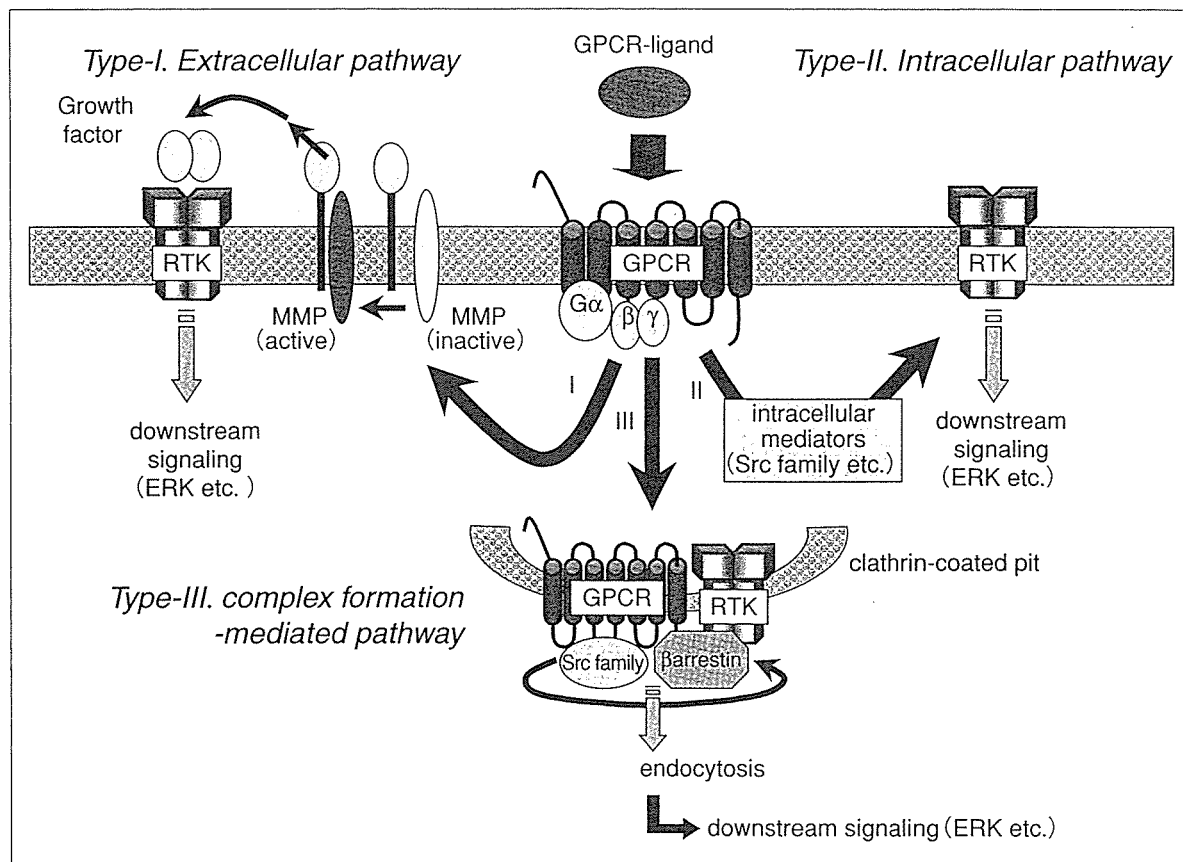


図1 Transactivationの調節機構

容体型チロシンキナーゼを活性化し、続いて受容体型チロシンキナーゼの下流のシグナル伝達経路を活性化すること」を指す。これはUllrichらのグループがエンドセリンなどG蛋白共役型受容体のアゴニストの処置によりEGF受容体が活性化され、続いてERKが活性化されることを発見し、名づけられた<sup>2)</sup>。

Transactivationに関する報告はEGF受容体へのtransactivationがもっとも多く報告されている。EGF受容体へのtransactivationを起こすG蛋白共役型受容体はさまざまであり、エンドセリンに加え、セロトニン、ノルアドレナリン、オピオイド、リソホスファチジン酸、アンギオテンシンII、カルバコール、トロンピン、ブラジキニンの受容体などが報告されている。しかしながら、transactivationにかかわる受容体型チロシンキナーゼはEGF受容体だけではない。そのほかにも、TrkA, TrkB, 血小板由来増殖因子(PDGF)受容体, FGF受容体, 血管内皮細胞増殖因子(VEGF)受容体などへのtransactivationが報告さ

れている<sup>3)</sup>。

### Transactivationの調節機構

Transactivationは大きく3つのタイプのシグナル伝達経路に分類できる。1つはmatrix metalloproteinase(MMP)というプロテアーゼを介した経路である。G蛋白共役型受容体をアゴニストによって刺激すると細胞膜近傍においてMMPが活性化され、細胞膜上にある受容体型チロシンキナーゼのリガンドの前駆体が細胞外に切り出されて受容体型チロシンキナーゼに結合し、下流のシグナル伝達経路が活性化されるというものである<sup>4)~6)</sup>(図1-I; Extracellular pathway)。MMPは活性化にZn<sup>2+</sup>など2価の金属イオンを必要とするプロテアーゼで、哺乳動物の細胞にはa disintegrin and metalloproteinase (ADAM)ファミリーをはじめ数多く存在することが報告されている。

2つ目は、MMPによる切り出しを介さないtransactivationの経路である。この場合、G蛋白

共役型受容体を刺激するとSrcファミリーやPyk2に代表される非受容体型チロシンキナーゼなどが細胞内メディエーターとして機能し、受容体型チロシンキナーゼの活性化を起こす<sup>7)~9)</sup>(図1-II; Intracellular pathway).

3つ目としては、G蛋白共役型受容体のエンドサイトーシスにかかわる分子( $\beta$ アレスチンなど)によりG蛋白共役型受容体と受容体型チロシンキナーゼの複合体が形成されてtransactivationが生じる例である<sup>10)</sup>(図1-III; Complex formation-mediated pathway). このようにtransactivationには受容体のダイナミクスがかかわっている例も報告されている.

G蛋白共役型受容体はヘテロ三量体型G蛋白( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ サブユニット)と共役しており、G蛋白共役型受容体の古典的なシグナル伝達経路は $\alpha$ サブユニットのタイプに依存して区別され、cAMP/PKA系やPLC $\beta$ /PKC系などに属するセカンドメッセンジャー分子が活性化される。Transactivationは、これらの古典的なシグナル伝達を担うセカンドメッセンジャーのいずれかの段階からシグナルが移行する場合もあるが、G蛋白の活性化のみに依存し、セカンドメッセンジャーの活性には非依存性の経路もある<sup>11)~13)</sup>。また、必ずしも $\alpha$ サブユニットの活性化のみに依存するとは限らず、逆に $\beta\gamma$ サブユニットがtransactivationに関与している場合もある<sup>14)</sup>。

### Transactivationを応用した治療戦略

もともとtransactivationの研究は、循環器や癌疾患において、心肥大、血管形成、癌の増殖などを引き起こすメカニズムにかかわるとして進められており、その領域においてtransactivationのメカニズムをターゲットとした治療戦略が注目されている。Lautretteらのグループは*in vivo*の実験で、慢性腎障害時に亢進していることが知られているアンジオテンシンIIがアンジオテンシン受容体(AT1受容体)からADAMファミリーの一つであるTACE(ADAM17)による切り出しを介してEGF受容体へのtransactivationをひき起こすことにより腎障害が誘発されることを報告した。また、この腎障害に対してTACE阻害薬が治療効果を及ぼすことを発見した。既存のアンギ

オテンシンIIの阻害薬のほかにTACE阻害薬が慢性腎障害の新しい治療薬として有用であることを示唆している<sup>15)</sup>。また、Asakuraらのグループは、心筋細胞において心肥大をひき起こす因子であるアンジオテンシンII、フェニレフリン、エンドセリンが共通してADAM12によるHB-EGFの切り出しを介したEGF受容体へのtransactivationをひき起こすことを報告し、ADAM12の阻害薬による治療効果を発見した<sup>16)</sup>。このように複数の因子が共通のtransactivation経路を介して生じる心肥大の例においては、個々のG蛋白共役型受容体のアンタゴニストを用いるよりも、共通のtransactivation経路を抑制することがより有益な治療効果をもたらすかもしれない。また、抗癌剤としてMMP阻害薬の開発が盛んに行われている<sup>17)</sup>。このように病態の形成にtransactivationがかかわっている分野では、このメカニズムを応用した治療戦略および薬物の開発が現在進んでいる。

### 中枢神経におけるtransactivation機構の役割

Transactivationの研究は末梢における報告が多いが、近年脳においてもtransactivationが関与するメカニズムが報告されている。ニューロン、アストロサイト、ミクログリアおよびそれぞれのモデル細胞におけるtransactivationの報告について表1にまとめた。

#### 1. モノアミンによるtransactivation

抗うつ薬の薬理作用と関連の深い、セロトニンおよびノルアドレナリンについて、ニューロンのモデル細胞においてEGF受容体へのtransactivationを介したERKの活性化をひき起こすことが報告されている<sup>9) 11)</sup>。これらの報告は、近年抗うつ薬の効果発現に寄与する可能性が注目されているBDNFなどの神経栄養因子の発現誘導に、モノアミン受容体からのtransactivationが関与している可能性を示唆している。

われわれは神経栄養因子の中でもGDNFに着目して、気分障害および抗うつ効果との関連について研究を行っている。うつ病患者において血中のGDNFレベルが健常者よりも有意に低下して

表 1 中枢神経系におけるtransactivation

GPCR	RTK	Pathway type	Cellular response	Cell type	文献
5-HT <sub>2A</sub> R	EGFR	Type-II	・ ERK activation ↑	PC12 (neuron-like)	9)
	FGF-like-R	Type-II	・ ERK activation ↑ ・ GDNF mRNA ↑	C6 (astrocyte-like)	21)
α <sub>2A</sub> AR	EGFR	?	・ ERK activation ↑	cortical neuron	11)
βAR					
D4R	PDGFR	?	・ NMDAR inactivation ・ ERK activation ↑	CA1 pyramidal neuron	14)
mGluR5	EGFR	Type-III	・ c-Jun activation ↑ ・ AP-1-mediated transcription ↑	striatal neuron	12)
	EGFR	Type-III	・ ERK activation ↑	astrocyte	13)
μOpioidR	?	Type-I	・ BDNF mRNA ↑	EOC2 (microglia-like)	4)
	EGFR	Type-I	・ ERK activation ↑	astrocyte	5)
	FGFR	Type-I	・ ERK activation ↑	C6 (astrocyte-like)	6)
CB <sub>1</sub> R	TrkB	Type-III	・ migration ↑	cortical	23)
			・ differentiation ↓	interneuron	
A <sub>2A</sub> R	TrkA	Type-II	・ Akt activation ↑	PC12 (neuron-like)	7)
	TrkB		・ cell survival ↑	hippocampal neuron	
PAC1R	TrkA	Type-II	・ Akt activation ↑	PC12 (neuron-like)	8)
	TrkB		・ cell survival ↑	hippocampal neuron	

いることを報告した<sup>18)</sup>。また、アストロサイトのモデル細胞において、複数の抗うつ薬および抗うつ薬の薬理作用と関連の深いセロトニン(5-HT)がGDNFの遊離を増加することを報告した<sup>19) 20)</sup>。セロトニンによるGDNF産生機構についてさらに詳しく検討したところ、Gα<sub>q/11</sub>共役型の5-HT<sub>2A</sub>受容体からFGF様受容体へのtransactivationが関与したMEK/ERK系の活性化がGDNF mRNAの発現に重要であることが明らかとなってきた。この系は、MMPによるFGF様受容体のリガンドの切り出しを介しておらず、Srcファミリーが細胞内メディエーターとして関与するType IIのtransactivation経路を介していることも明らかとなっている。また、興味深いことにセロトニン刺激がセカンドメッセンジャーに非依存的にほぼ直接Srcファミリーの活性化をひき起こし、FGF様受容体をtransactivateしている可能性がある<sup>21)</sup>(図2)。FGFは神経新生のみならず、うつ病の病態や抗うつ効果との関連が近年報告されており<sup>22)</sup>、セロトニンがFGF様受容体を介して神経栄養因子の一つであるGDNFの発現を誘導できる可能性は、今後うつ病の病態解明や新規抗うつ薬の開発に対して有益な情報を与えることになるかもしれない。

また、ドパミンによるtransactivationに関して

も興味深い報告がなされている。Transactivationの報告の多くは受容体型チロシンキナーゼの下流の細胞増殖・生存促進にかかわるシグナル伝達経路の活性化をひき起こすことに着目したものであるが、KotechaらはCA1 錐体細胞ニューロンにおいて、ドパミン受容体(D4受容体)の刺激が、PDGF受容体へのtransactivationを介してPLCγ依存性の細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の増加をひき起こすことでNMDA受容体機能を抑制することを報告した<sup>14)</sup>。ドパミン神経系の活性亢進とグルタミン酸神経系の活性低下は、以前から統合失調症などの精神疾患の発症に関連深いと考えられており、病因に関連する2つの神経系の調節がtransactivationを介して直接リンクしているという報告は、疾患の病態を解明する上で興味深い知見であると考えられる。

## 2. オピオイドによるtransactivation

疼痛治療や依存形成の作用点としての役割を担っているオピオイド受容体については、ミクログリアの細胞株におけるMMP依存性のtransactivationを介したBDNF mRNAの増加や<sup>4)</sup>、アストロサイトにおけるMMP依存性のEGF受容体へのtransactivationを介したERKのリン酸化<sup>5)</sup>、FGF受容体へのtransactivationを介したERKのリ

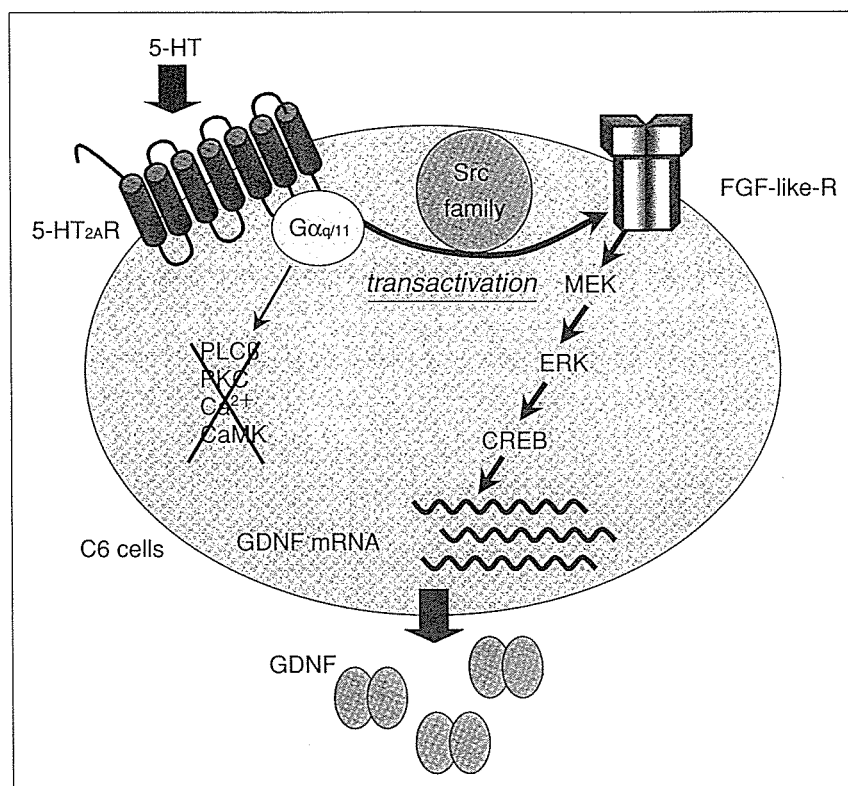


図2 セロトニンによるGDNF産生機構の概略

ン酸化が報告されている<sup>6)</sup>。依存性薬物による精神依存の形成には、神経可塑的变化が関与していることが想定されている。したがって、このようにtransactivationを介した神経栄養因子の発現やERKの活性化は、オピオイドによる神経の可塑的变化と依存形成メカニズムに関与する可能性がある。

### 3. TransactivationによるTrkの活性化

G 蛋白共役型受容体により Trk への transactivation が起こるという報告も興味深い例としてあげられる。Chao らのグループは、アデノシン (A) や pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) がそれぞれの G 蛋白共役型受容体である A<sub>2A</sub> 受容体, PAC1 受容体から TrkA に transactivation を引き起こし, Akt を介した生存促進作用を及ぼすことを報告した<sup>7)8)</sup>。同様の現象が海馬では TrkB への transactivation を介して起こることも報告している。興味深い点は、これらの系が MMP 非依存性の transactivation を介しており, TrkA, TrkB のリガンドである NGF, BDNF などのニューロトロフィン非存在下でも Trk

を活性化できるという点である。神経新生にかかわる分子がさまざま報告されている中で、精神・神経変性疾患の治療戦略としてニューロトロフィンを体内投与することが注目されてきたが、分子量や薬物動態学的な点からニューロトロフィンを末梢から投与することは現在のところ困難であると考えられている。Chao らの報告は Trk への transactivation を起こす特異的な G 蛋白共役型受容体のリガンドを開発できれば、ニューロトロフィンを投与しなくても間接的に Trk を活性化できる可能性を示唆しており、精神・神経変性疾患の新たな治療戦略として期待される。

### まとめ

以上, transactivation および興味深い関連報告を簡単に概説した。末梢において, 心肥大, 腎障害および癌の増殖などに transactivation が関与しているとする報告が多いが, 表 1 に例示したとおり, 脳において transactivation が神経新生, 神経保護効果, 神経可塑的变化にかかわる可能性を示唆する報告が増加しつつあり, 今後, 精神・神経疾患と transactivation との関連についてさらに

研究が発展することで、病態の解明および新規治療薬の開発がなされることが期待される。

### 文 献

- 1) Santrelli L, Saxe M, Gross C, et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003 ; 301 : 805-9.
- 2) Daub H, Weiss FU, Wallasch C, et al. Role of transactivation of the EGF receptor in signalling by G-protein-coupled receptors. *Nature* 1996 ; 379 : 557-60.
- 3) Wetzker R, Böhmer FD. Transactivation joins multiple tracks to the ERK/MAPK cascade. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003 ; 8 : 651-7.
- 4) Takayama N, Ueda H. Morphine-induced chemotaxis and brain-derived neurotrophic factor expression in microglia. *J Neurosci* 2005 ; 25 : 430-5.
- 5) Belcheva MM, Tan Y, Heaton VM, et al.  $\mu$ Opioid transactivation and down-regulation of the epidermal growth factor receptor in astrocytes : implications for mitogen-activated protein kinase signaling. *Mol Pharmacol* 2003 ; 64 : 1391-401.
- 6) Belcheva MM, Haas PD, Tan Y, et al. The fibroblast growth factor receptor is at the site of convergence between  $\mu$ -opioid receptor and growth factor signaling pathways in rat C6 glioma cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2002 ; 303 : 909-18.
- 7) Lee FS, Chao MV. Activation of Trk neurotrophin receptors in the absence of neurotrophins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 3555-60.
- 8) Lee FS, Rajagopal R, Kim AH, et al. Activation of Trk neurotrophin receptor signaling by pituitary adenylate cyclase-activating polypeptides. *J Biol Chem* 2002 ; 277 : 9096-102.
- 9) Quinn JC, Johnson-Farley NN, Yoon J, et al. Activation of extracellular-regulated kinase by 5-hydroxytryptamine<sub>2A</sub> receptors in PC12 cells is protein kinase C-independent and requires calmodulin and tyrosine kinases. *J Pharmacol Exp Ther* 2002 ; 303 : 746-52.
- 10) Maudsley S, Pierce KL, Zamah AM, et al. The beta (2)-adrenergic receptor mediates extracellular signal-regulated kinase activation via assembly of a multi-receptor complex with the epidermal growth factor receptor. *J Biol Chem* 2000 ; 275 : 9572-80.
- 11) Tolbert LM, Russell DS, Duman RS. Norepinephrine activates extracellular-regulated kinase in cortical neurons. *Biol Psychiatry* 2003 ; 54 : 983-93.
- 12) Yang L, Mao L, Chen H, et al. A signaling mechanism from G $\alpha_q$ -protein-coupled metabotropic glutamate receptors to gene expression : role of the c-Jun N-terminal kinase pathway. *J Neurosci* 2006 ; 26 : 971-80.
- 13) Peavy RD, Chang MS, Sanders-Bush E, et al. Metabotropic glutamate receptor 5-induced phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase in astrocytes depends on transactivation of the epidermal growth factor receptor. *J Neurosci* 2001 ; 21 : 9619-28.
- 14) Kotecha SA, Oak JN, Jackson MF, et al. A D2 class dopamine receptor transactivates a receptor tyrosine kinase to inhibit NMDA receptor transmission. *Neuron* 2002 ; 35 : 1111-22.
- 15) Lautrette A, Li S, Alili R, et al. Angiotensin II and EGF receptor cross-talk in chronic kidney diseases : a new therapeutic approach. *Nat Med* 2005 ; 11 : 867-74.
- 16) Asakura M, Kitakaze M, Takashima S, et al. Cardiac hypertrophy is inhibited by antagonism of ADAM12 processing of HB-EGF : metalloproteinase inhibitors as a new therapy. *Nat Med* 2002 ; 8 : 35-40.
- 17) Hidalgo M, Eckhardt SG. Development of matrix metalloproteinase inhibitors in cancer therapy. *J Natl Cancer Inst* 2001 ; 93 : 178-93.
- 18) 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*. In press.
- 19) Hisaoka K, Nishida A, Koda T, et al. Antidepressant drug treatments induce glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) synthesis and release in rat C6 glioblastoma cells. *J Neurochem* 2001 ; 79 : 25-34.
- 20) Hisaoka K, Nishida A, Takebayashi M, et al. Sero-

- tonin increases glial cell line-derived neurotrophic factor release in rat C6 glioblastoma cells. *Brain Res* 2004 ; 1002 : 167-70.
- 21) Tsuchioka M, Hisaoka K, Takebayashi M, et al. Serotonin (5-HT)-induced glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) expression is mediated by transactivation of fibroblast growth factor receptor (FGFR) in C6 glioma cells[abstract]. *Society for Neurosci* 2005 ; 841.7.
- 22) Turner CA, Akil H, Watson SJ, et al. The fibroblast growth factor system and mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006 ; 59 : 1128-35.
- 23) Berghuis P, Dobszay MB, Wang X, et al. Endocannabinoids regulate interneuron migration and morphogenesis by transactivating the TrkB receptor. *Proc Natl Acad Sci* 2005 ; 102 : 19115-20.

\* \* \*

特集☆電気けいれん療法(ECT)の治療経験—症例を中心に—☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆

## 修正型ECTが著効した精神病性うつ病の1例： brain-derived neurotrophic factor (BDNF)と カテコールアミン代謝産物の血中濃度動態からの検討

岡本龍也 吉村玲児 中村 純

抄録：修正型電気けいれん療法(m-ECT)が著効した精神病性うつ病の1例を経験した。本症例に関して、m-ECTの前後で脳由来神経栄養因子(BDNF)とカテコールアミン代謝産物(MHPG, HVA)の血中濃度を経時的に測定した。m-ECT施行後に血中BDNF濃度の増加と血中MHPG濃度の低下が認められた。以上の結果より、m-ECTのノルアドレナリン神経系やBDNFへの影響がうつ状態の改善と関連している可能性が示唆された。

臨床精神医学35 : 1189 ~ 1193

**Key words:** 修正型電気けいれん療法(m-ECT), 精神病性うつ病(psychotic depression), 脳由来神経栄養因子(BDNF), カテコールアミン代謝産物(catecholamine metabolites)

### 1 はじめに

電気けいれん療法(Electroconvulsive Therapy; ECT)は統合失調症の治療として1938年に誕生し、その後気分障害に対する効果も確認され、わが国においても一時期盛んに用いられていたが薬物療法の発展とともにその使用頻度は減少していった。しかし、近年筋弛緩薬と静脈麻酔薬を用いる修正型ECT(m-ECT)の導入により、薬物治療に反応しない難治性うつ病や身体合併症により抗うつ薬投与が困難な症例に対して有効な治療法として見直されている<sup>10)</sup>。その一方で、ECTの作用機序については十分には明らかにされていない。

今回われわれは、数種類の抗うつ薬治療に反応を示さなかった重度の精神病性うつ病患者に対しm-ECTを行ったところ、約1週間という短期

間で劇的な改善をみた1症例を経験した。本症例に関して、m-ECT施行前後での脳由来神経栄養因子(Brain-Derived Neurotrophic Factor; BDNF)やカテコールアミン代謝産物である3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG), homovanillic acid (HVA)の血中濃度の推移も測定したので若干の考察を加えて報告する。

### 2 症例

[症例] 51歳, 女性, 事務職

診断(DSM-IV): 大うつ病性障害, 反復性, 重症, 精神病性の特徴を伴うもの。

主訴: 私は罪深い人間なので警察に行かなければいけません。

既往歴: 特記事項なし。

家族歴: 祖母が精神科受診歴あり。

生活歴: A市で出生し, 同胞2名第2子(姉は異

A case of refractory psychotic depression responding to modified ECT

OKAMOTO Tatsuya, YOSHIMURA Reiji and NAKAMURA Jun

産業医科大学精神医学教室 [〒 807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1]



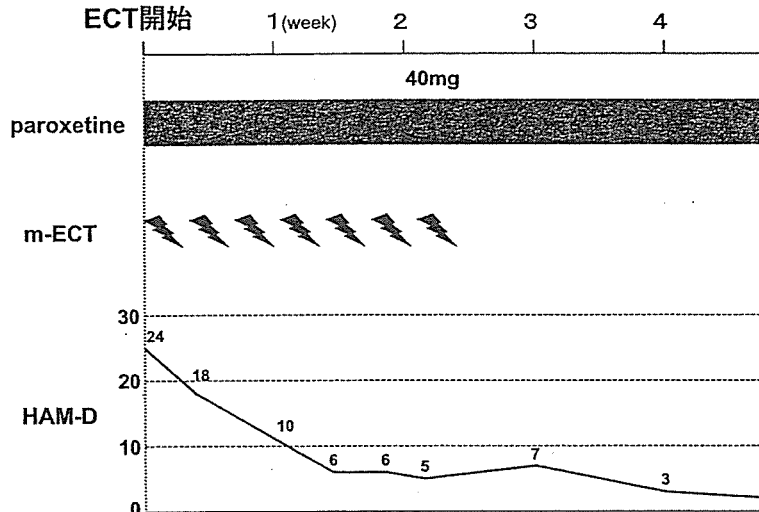


図1 m-ECTと抑うつ症状経過図

母兄弟)。大学卒業後は事務職員として25年間勤務する。未婚で、母親との二人暮らし。

病前性格：几帳面、面倒見がよい、真面目。

検査所見：特記事項なし。

現病歴：X-9年の仕事が多忙であった時期に抑うつ状態となり、B心療内科を受診し薬物療法を受け、短期間で軽快したことがある。X-2年春頃、特に誘因なく不眠、意欲低下、思考制止などの抑うつ症状が出現したために、C精神科クリニックを受診し fluvoxamine 50 mg/日 が投与され約3カ月で症状が消失した。X-1年10月頃から同様の抑うつ症状が再発し、徐々に増悪したため、X年3月B心療内科を受診し milnacipran 150 mg と sulpiride 150 mg が投与されたが、寛解には至らず軽度の抑うつ症状が遷延していた。X年5月に新しい職場に再就職したが思うように仕事ができず、不眠、不安、焦燥感、意欲低下を訴え、精神運動制止などの抑うつ症状が増悪したために同年7月末に退職した。退職後も抑うつ状態は改善せず、さらに同年11月に叔母が亡くなったのを契機に、自責感、罪業感が強まり、家事も手につかなくなってきた。「私は冷血な人間です、罪を償うために警察に行かなければ」など罪業妄想や希死念慮も出現したため、同年11月中旬に当科医療保護入院となった。

入院時現症：表情は暗く活気なく苦悶様。身なりはみすぼらしく、化粧もしておらず年齢よりも

老けて見えた。抑揚のない小さな声で閉眼して話をした。不安、焦燥感が強い抑うつ状態で、抑うつ気分、意欲低下、全身倦怠感、思考制止、不眠、食欲低下なども伴っており、罪業妄想が顕著で希死念慮も認められた。入院時のハミルトンうつ病評価尺度(HAM-D)得点では26点を示し、重度の抑うつ状態を呈していた。

入院後経過：入院後も罪業妄想を伴う重度の抑うつ状態を呈したため、milnacipran 150 mg, lithium 400 mg, quetiapine 25 mg を与薬し2週間経過観察したが、抑うつ症状の改善はないため、m-ECTへの導入となった(導入前にlithiumは中止した)。m-ECTの施行条件は、vecronium 0.5 mg, propofol 1.0 mg/kg, suxamethonium 1.0 mg を用いて麻酔し、パルス波治療器はTHYMATRON SYSTEM IVを用い、全施行において刺激強度30%、8秒間の通電を行い、有効なけいれん発作を得た。週に3回の頻度で計7回のm-ECTを施行した。m-ECT施行開始したところ、劇的に奏功し、抑うつ症状は速やかに改善し、5回目の施行で寛解状態(HAM-D:6点)となり、m-ECTは7回で施行終了とした。

### 3 BDNF およびカテコールアミン代謝産物の血中濃度測定方法

m-ECT施行直前、m-ECT 1, 2, 3, 6, 7回施行後、m-ECT終了1, 2週間後に採血した。採血後直ち

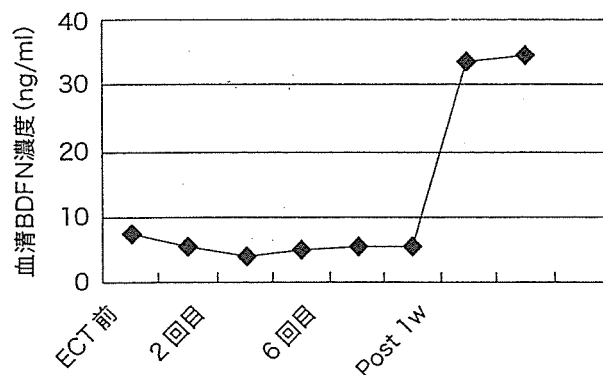


図2 BDNF 動態

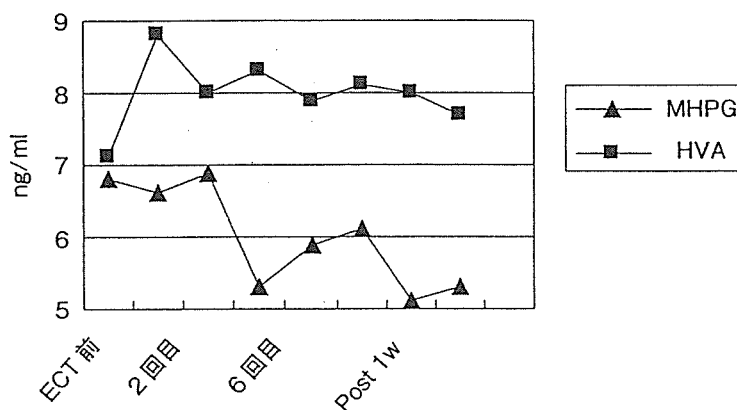


図3 MHPG と HVA の動態

に遠心して分離した上清を $-80^{\circ}\text{C}$ で保存した。血漿中MHPGおよびHVA濃度は電気検出器つき高速液体クロマトグラフィー (HPLC-ECD)を用いて測定し、血清中BDNF濃度はsandwich ELISA法を用いて測定した。血漿中MHPG, HVA濃度測定のCV値はintraassay, interassayともに5%以下であり、血清中BDNF濃度測定のCV値はintraassay, interassayそれぞれ4%と6%であった。なお本研究は産業医科大学倫理委員会の承認を受けており、患者からは書面にて同意を得た。

#### 4 BDNF およびカテコールアミン代謝産物の血中濃度測定の推移

血清中BDNF濃度は、m-ECT施行前から施行2週後までは $4\sim 6\text{ ng/ml}$ で変化はなかったが、m-ECT開始3週間後では $33\text{ ng/ml}$ 、4週間後では $35\text{ ng/ml}$ へと著明な上昇を示した。一方、カテコールアミン代謝産物の血漿中濃度に関して、

MHPGはm-ECTの施行前の $6.8\text{ ng/ml}$ が施行3週間後には $5.1$ へと低下していたが、HVAは観察期間中ほとんど変化なかった。

#### 5 考察

最近、BDNFが脳内での神経回路網の形成、発達や生存に重要であることが明らかになってきた。また、BDNFはシナプスの可塑性にも関与しており、記憶や学習の形成に重要な役割を果たしている。さらには、BDNFがうつ病の病態とも関連しているとの報告がなされている。例えば、ストレス負荷によりラット海馬でのBDNFの発現が減少するが、抗うつ薬の慢性投与や電気けいれん療法がこの海馬におけるBDNFを改善させることが報告されている<sup>6,9)</sup>。ところで、BDNFは血液脳関門を通過するという報告<sup>7)</sup>、ラットでの脳内BDNF量と血漿中濃度が相関するという報

告<sup>3)</sup>などから、血中BDNF濃度は部分的に脳内のBDNF動態を反映している可能性がある。Karegeら<sup>4)</sup>やShimizuら<sup>8)</sup>は、大うつ病性障害の患者では、健常者と比較して血清中BDNF濃度が有意に低値であり、血清中BDNF濃度とハミルトンうつ病評価尺度(HAM-D)得点との間には負の相関があることを報告している。われわれも血清中および血漿中BDNF濃度とHAM-D得点との間に有意な負の相関があることを確かめた<sup>11)</sup>。さらに、Shimizuら<sup>8)</sup>は、抗うつ薬治療による抑うつ症状の改善とともに血清中BDNF濃度が増加することも報告している。今回われわれが経験した症例では、m-ECT施行開始3週間後よりの血清中BDNF濃度の著明な増加と血漿中MHPG濃度の低下傾向が認められた。最近、Yukimasaら<sup>12)</sup>は、2種類以上の抗うつ薬治療に反応しなかった難治性うつ病患者26例に対して、経頭蓋的磁気刺激療法(rTMS)を行い、rTMS治療により改善した症例では血清中BDNF濃度の有意な増加と血漿中MHPG濃度の有意な低下が認められ、さらに血漿中MHPGの変化とHAM-Dの不安焦燥感の得点の変化との間には有意な関連が認められたと報告している。本症例は、不安焦燥感が前景の精神病性うつ病であり、本症例で認められた血清中BDNFや血漿中MHPGの変化はYukimasaらの先行研究の結果と矛盾しない。今回の症例では、m-ECTによる血漿中HVA濃度に変化がみられなかったが、Cooperら<sup>1)</sup>の統合失調症患者12例を対象とした研究でもECTにより脳脊髄液中のHVA濃度には変化がなかったと報告している。一方、Gotoら<sup>2)</sup>は精神病性うつ病患者20例を対象として、抗うつ薬とrisperidoneの併用療法を行い、反応群では血漿中HVA濃度が有意に低下していると報告している。これらのことを考え合わせると、m-ECTでは主にノルアドレナリン神経系に作用することで、一方risperidoneは主にドーパミン神経系に作用することにより、精神病性うつ病を改善している可能性が考えられる。最近、増子ら<sup>5)</sup>もm-ECTの施行前後で血漿中MHPG濃度は有意に低下を示すが、血漿中HVAおよび5-HIAA濃度には変化がなかったと報告しており、m-ECTの作用機序に関してノルアドレ

ナリン神経系への作用を考えている。m-ECT, rTMS, 薬物療法では、カテコールアミン神経系に対する作用が異なると考えられるが、いずれも血中BDNF濃度を増加させていることより、最終的に脳内のBDNF産生を促進する可能性がある。しかし、今回は1症例のみでの検討であるため、今後症例を蓄積してm-ECTの作用機序をBDNFやカテコールアミン動態から検討していきたいと考えている。

## 6 おわりに

うつ病に対するm-ECTの有効性は実証されているにもかかわらず、その作用機序に関しては十分に明らかにはされていない。今回われわれは、m-ECTが著効した1症例でのBDNFやカテコールアミンの血中濃度の推移を検討したところ、m-ECTのノルアドレナリン神経系とBDNFへの影響がうつ状態の改善と関連している可能性が示された。

### 文献

- 1) Cooper SJ, Leahey W, Green DF et al : The effect of electroconvulsive therapy on CSF amine metabolites in schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 152 : 59-63, 1988
- 2) Goto M, Yoshimura R, Kakihara S et al : Risperidone in the treatment of psychotic depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30 : 701-707, 2006
- 3) Karege F, Schwald M, Cisse M : Postnatal development profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett* 328 : 261-264, 2002
- 4) Karege F, Perret G, Bondolfi G et al : Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res* 109 : 143-148, 2002
- 5) 増子博文, 小林直人, 竹内 賢ほか : 気分障害患者の血漿モノアミン代謝産物濃度の変化から見たm-ECTの奏効機序. *精神医学* 48 : 653-657, 2006
- 6) Nibuya M, Morinobu S, Duman RS : Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug

- treatments. *J Neurosci* 15 : 7539–7547, 1995
- 7) Pan W, Banks WA, Fasold MB et al : Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacol* 37 : 1553–1561, 1998
- 8) Shimizu E, Hashimoto K, Okuma N et al : Alteration of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 54 : 70–75, 2003
- 9) Smith MA, Makino S, Kvetnansky R et al : Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci* 15 : 1768–1777, 1995
- 10) 竹内 崇, 本橋伸高 : ECT の実際と施行上の留意点. *臨床精神医学* 32 : 253–258, 2003
- 11) 吉村玲児, 堀 輝, 岡本龍也ほか : 血中 BDNF 動態はうつ状態の生物学的マーカーになりうるか? 第25回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会, 長崎, 抄録集, 2006
- 12) Yukimasa T, Yoshimura R, Tamagawa A et al : High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves refractory depression by influencing catecholamine and brain-derived neurotrophic factor. *Pharmacopsychiat* 39 : 52–59, 2005

\*

\*

\*

medico color

# 神経栄養因子関連のトピックス —精神神経分野との関連性を中心に

西原浩司 小澤寛樹

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・制御学講座精神病態制御学分野/  
長崎大学医学部 精神神経科

神経栄養因子(ニューロトロフィン)は幹細胞の分化に必要な成長因子の中の1つであり、他の成長因子とともに、神経細胞の生存、分化、成長に深く関わっている。1951年にはじめてneural growth factor(NGF)が発見され、魚類のみに認められるとされるNT-6、NT-7以外の4つが人体にも存在し、それぞれが特異的な受容体に親和性をもっていることが知られている(図1)。

この作用は多岐にわたり、発達段階のみならず、成体(成人)においても神経の生存や軸索伸展、シナプス伝達、可塑性などに関与している(表1)。また機序としては、細胞内情報伝達系、遺伝子レベルへの影響、グルタミン酸、GABA、コリン系との関連などが徐々に明らかとなっている。

神経栄養因子は生体にとって不可欠であり、その異常がさまざまな病態に影響するとされているが、その中であって特に注目されているのが、マウスの海馬でNGFの約100倍もの集積を呈する脳由来神経栄養因子(brain derived neurotrophic factor: BDNF)である。BDNF遺伝子のホモ欠損マウスは3週間と生存できず、ヘテロ欠損マウスではてんかん発生の抑制、肥満、空

間学習の障害などが出現する。1990年代後半より、BDNFは認知や記憶のモデルとされる海馬のシナプス長期増強(LTP: long-term potentiation)に大きく関与することがわかり、以降、NGFやGDNFなどの因子とともに気分障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、統合失調症などの関連も研究されている(表2)。BDNF遺伝子多型(SNPs)によるこれらの病態への影響も大きい(図2)。

特に気分障害に関しては、BDNFの投与が気分安定薬や抗うつ薬と同様の効果を表すともされ、細胞内伝達系、遺伝子レベルでのこれらの薬剤の

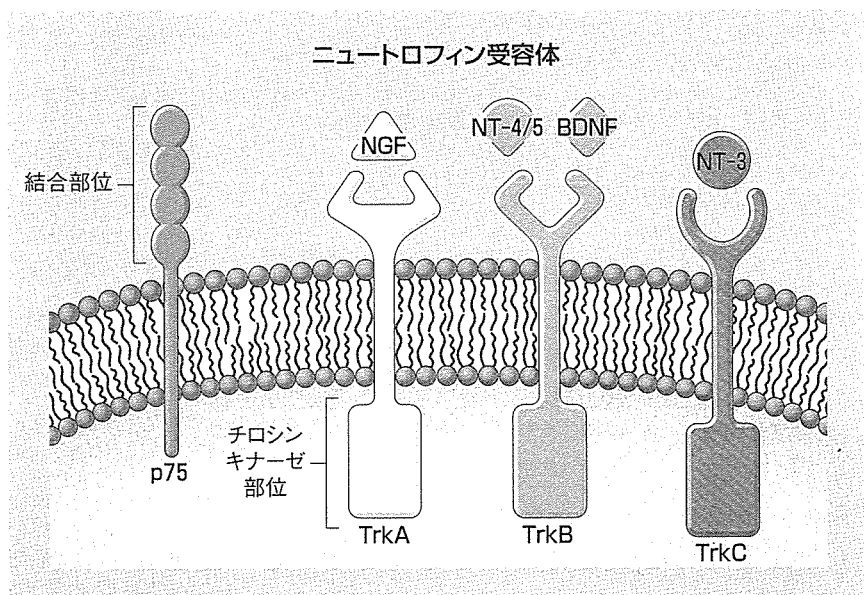


図1 神経栄養因子と受容体  
(Siegel GJ, et al. Basic Neurochemistry, 7th ed, Academic Press Inc, 2005より)  
神経栄養因子はチロシンキナーゼ活性をもつTrk受容体と高親和性をもち、TrkAはNGFと、TrkBはBDNFやNT4/5と、TrkCはNT3と選択的に結合する。一方、p75NTR受容体はすべての神経栄養因子と低親和性に結合するとされてきたが、近年これが未成熟な形態の神経栄養因子とは高親和性を呈することがわかっている。

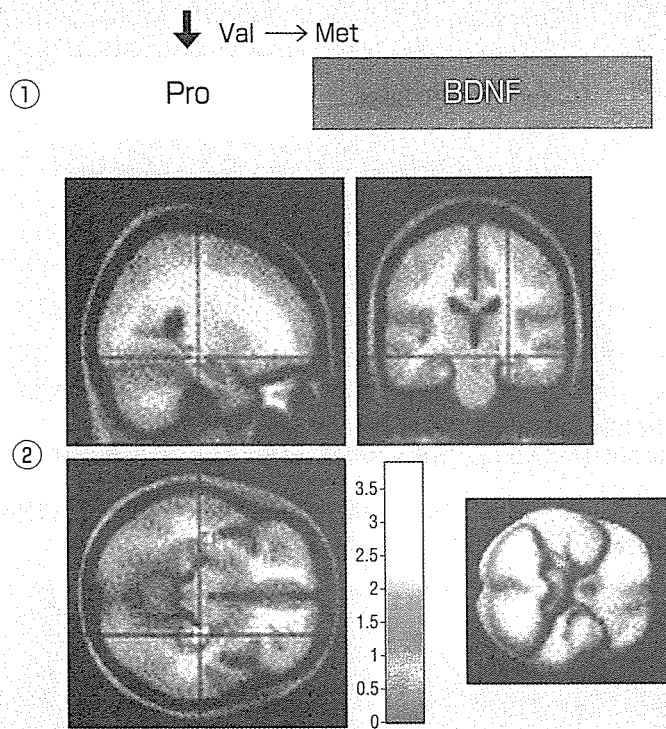
表1 精神神経疾患関連の神経栄養因子の主な特徴  
(Shoval G, et al. European Neuropsychopharmacology 2005; 15: 319-329を改変)

NGF	<ul style="list-style-type: none"> <li>・皮質, 海馬, 下垂体に豊富だが, 脊髄を含め中枢神経系以外に多く分布。</li> <li>・一次感覚ニューロン, 前脳基底部の交感神経, コリン作動性ニューロンの生存に関与。</li> <li>・軸索切断による神経変性, 加齢による萎縮からの防御作用の報告。</li> <li>・グルタミン酸の神経毒性の減弱。</li> </ul>
BDNF	<ul style="list-style-type: none"> <li>・海馬に多く存在。</li> <li>・海馬の損傷によりBDNFレベルが上昇。</li> <li>・前脳基底部の一次感覚神経, コリン作動性ニューロンへ作用。</li> <li>・黒質ドーパミン作動性ニューロン, 小脳顆粒細胞, 運動ニューロン, 青斑や網膜神経節細胞など広く神経細胞の生存に関与。</li> <li>・<i>in vivo</i>の軸索切断後のウツラ胚においてBDNF投与により明らかな神経保護作用。</li> </ul>
NT-3	<ul style="list-style-type: none"> <li>・海馬に多く存在。</li> <li>・構造はNGFやBDNFと関連。</li> <li>・中枢神経系中のレベルは発達段階で高く, 大人になると低くなる。</li> <li>・神経堤, 神経板由来の一次感覚ニューロンの生存に関与。</li> <li>・交感神経, 感覚神経, ドーパミン作動性ニューロンの生存に関与。</li> </ul>
NT-4/5	<ul style="list-style-type: none"> <li>・神経堤, 神経板由来の一次感覚ニューロン, 運動ニューロン, 前脳基底部や青斑ニューロンの生存に関与。</li> <li>・前脳基底部, 運動ニューロンの分化因子となる。</li> <li>・<i>in vitro</i>においてNGFやBDNF同様, グルタミン酸毒性に反応して分泌増加。</li> <li>・神経成長や海馬のシナプス活性に関与。</li> </ul>

表2 神経栄養因子と精神神経疾患の関連報告(Pezet S, et al. Expert opin Ther Targets 2004; 8: 391-399, Shoval G, et al. European Neuropsychopharmacology 2005; 15: 319-329を改変)

<p><b>【気分障害】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・うつ病モデルラットにて海馬のBDNF mRNAレベルの低下。</li> <li>・動物実験にて抗うつ薬により海馬および皮質のBDNF発現上昇。</li> <li>・中脳あるいは海馬へのBDNF投与により, 抗うつ薬と類似の効果。</li> <li>・BDNF遺伝子, その多型と躁うつ病罹患の関連研究。(一致した見解なし)</li> <li>・リチウム投与により皮質のBDNF増加とTrkB活性化, 海馬, 前頭皮質, 後頭皮質, 線条体のNGF, BDNF, GDNF濃度に影響。</li> <li>・リチウム投与によりNAA(ニューロンの機能や生存能のマーカ)が上昇。</li> <li>・リチウム投与によりヒトの灰白質容積が増大。</li> <li>・Val66met BDNF遺伝子多型がリチウムの予防効果に影響。</li> </ul>	<p><b>【アルツハイマー病】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・海馬, 側頭葉皮質でのBDNF mRNA発現低下。</li> <li>・皮質や海馬のコリン作動性ニューロンの脱落部位でBDNF mRNA, NGF発現が低下。</li> <li>・BDNF多型が特発性, 遅発性のADのリスクと関連。</li> <li>・前脳基底部におけるTrkB受容体発現の減少。</li> <li>・BDNFによるPI3K経路活性化は, タウ蛋白の脱リン酸化に関与。</li> <li>・NGFは加齢による脳萎縮, 軸索切断時の変性を防ぐ。(Hefti, et al, 1984)</li> <li>・BDNFは学習や記憶のモデルであるLTP(long-term potentiation)に関与。</li> <li>・認知記憶に関わるLTPとVal66met BDNF遺伝子多型との関連。</li> <li>・BDNF, TrkBノックアウトマウスにおいて, BDNF投与による認知記憶の影響。</li> </ul>
<p><b>【統合失調症】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・マウスにおいて, クロザピンによってp75<sup>NTR</sup>(神経栄養因子の受容体)発現の低下。</li> <li>・統合失調症モデルマウスの前頭前野, 線条体, 海馬でBDNF発現の低下。</li> <li>・ハロペリドールやリスベリドンの慢性投与によって, 前頭前野, 後頭皮質, 海馬のBDNFが著明に減少。</li> <li>・ハロペリドールによって海馬のBDNF, TrkBレベルの明らかな減少があるも, オランザピンではこの作用認めず。</li> </ul>	<p><b>【パーキンソン病】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・黒質緻密部, 被核, 尾状核におけるBDNF発現の減少。</li> <li>・BDNFのVal66met遺伝子多型が罹患リスクに関わっている可能性。</li> <li>・BDNFによってドーパミン作動性ニューロンの脱落が妨げたとの報告。</li> <li>・モデル動物へのBDNF投与により, 神経症状の軽減を観察。</li> <li>・GDNF投与での治療効果。</li> </ul>
<p><b>【薬物中毒】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・男性のメタンフェタミン, ヘロイン中毒のリスクとしてVal66met遺伝子多型間で有意差ありとの報告。</li> </ul>	<p><b>【てんかん】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・BDNFが海馬などでの神経興奮, キンドリングの増加からてんかん発生に寄与。</li> <li>・BDNF欠損マウスにおいてキンドリングの減少を観察。</li> <li>・ただし, 外因性BDNFの慢性投与は海馬のキンドリングを逆に抑制する。(neuropeptide Yの関連?)</li> </ul>





影響も解明されつつある(図3~6)。

今後、神経栄養因子はさらなる作用の解明とともに、さまざまな精神神経疾患の新しい治療法として、幹細胞や遺伝子レベルでの臨床応用も期待される。

図2  
作業記憶に対するBDNF遺伝子多型の影響  
(Egan MF, et al. Cell 2003; 112: 257-269より)

①BDNFの5'側の“pro”領域における遺伝子多型により、矢印の部位がバリン(Val)あるいはメチオニン(Met)となる。この多型が、海馬機能や記憶をはじめ、双極性障害、強迫性障害、薬物依存(メタンフェタミン、ヘロイン)への罹病危険などへも有意に影響するとの報告がある。

②作業記憶課題における血液酸素化を、BDNFのval66met遺伝子多型間で比較した。fMRIによる解析で、遺伝子多型間の違いを3D画素表示すると、メチオニン(Met)のほうで両側海馬の異常活性化(図の赤い部分)が明らかとなった。

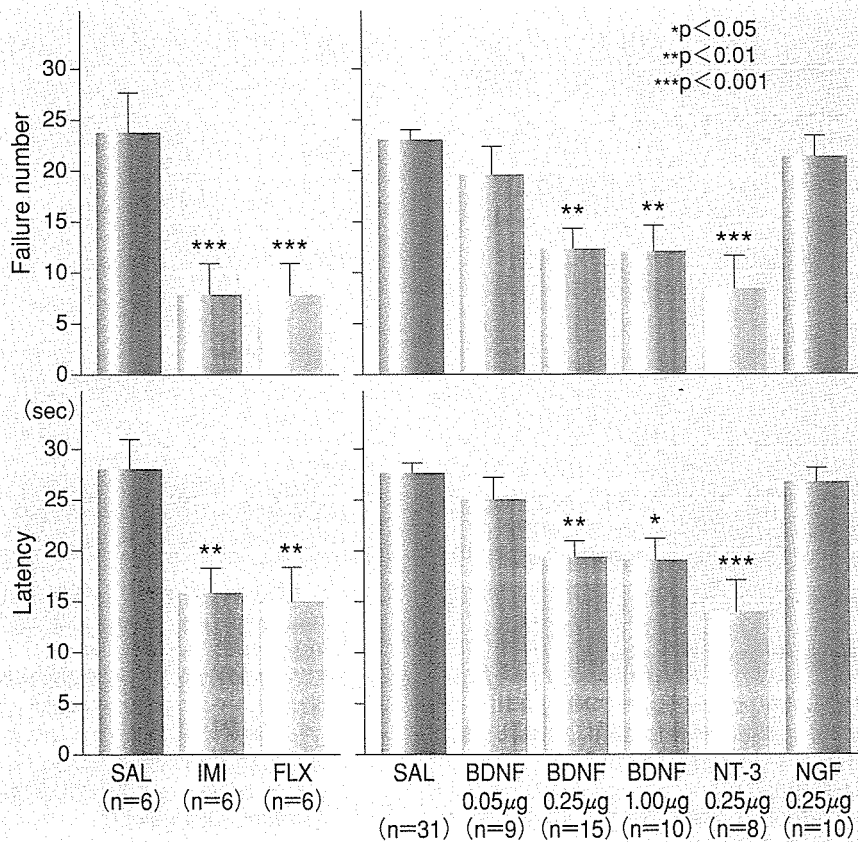


図3  
神経栄養因子の抗うつ効果  
(Shirayama Y, et al. The Journal of Neuroscience 2002; 22: 3251-3261より)

ラットの学習性無力モデル(回避不可能な刺激を反復すると、学習により逃避反応が悪化する:うつ病モデルとされる)における研究。抗うつ薬投与群(IMI, FLX)ではコントロール群(SAL)に比較して有意に逃避失敗回数(Failure number)と逃避潜時(Latency)が減少(抗うつ効果と関連)しているが、神経栄養因子(BDNF, NT-3)を海馬歯状回へ投与した群においても同様の効果が有意に認められた。これにより、海馬における神経栄養因子の抗うつ効果が示唆された。

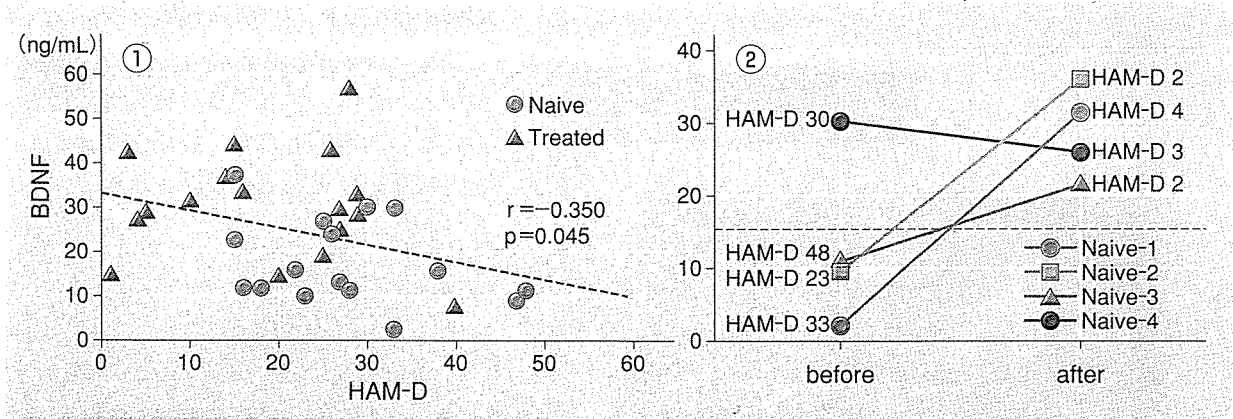


図4 BDNFとHAM-D(ハミルトンうつ病評価尺度)の関係(Shimizu E, et al. Biol Psychiatry 2003; 54: 70-75より)  
 ①うつ病患者において、血清中のBDNF濃度とHAM-D(ハミルトンうつ病評価尺度: 高得点ほどうつ病重症度が高い)には有意な負の相関を認めた。  
 ②治療前後でHAM-Dの大きな改善を見た4症例における血清中のBDNF濃度変化を示す。点線は健常対照群の-1SD。うち3症例において、抗うつ薬治療による低BDNF濃度の改善が示されている。

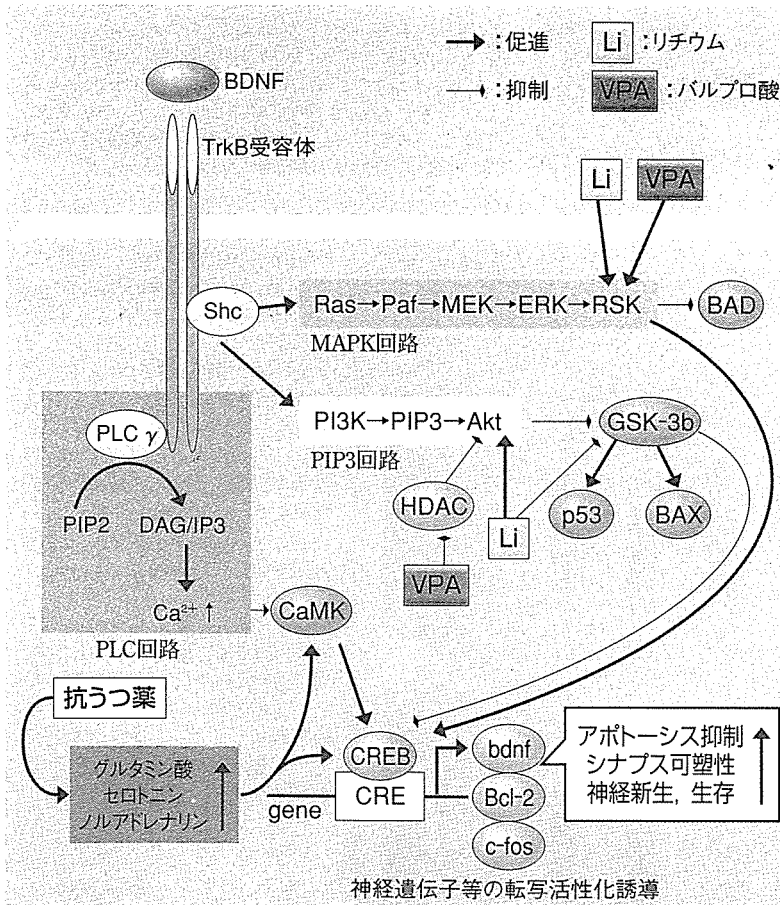


図5 BDNF-細胞内情報伝達系における気分安定薬、抗うつ薬の作用  
 リチウムとバルプロ酸はBDNFからの細胞内情報伝達系にも影響し、さまざまな臨床効果を生ずると考えられる。バルプロ酸はHDACも介し、ヒストンアセチル化などエピジェネティックな作用にも及んでいる。また、抗うつ薬はセロトニンやノルアドレナリンなどへの影響から、細胞内情報伝達系、CREBを介してのBDNF発現増加に関与することが近年明らかになっている。

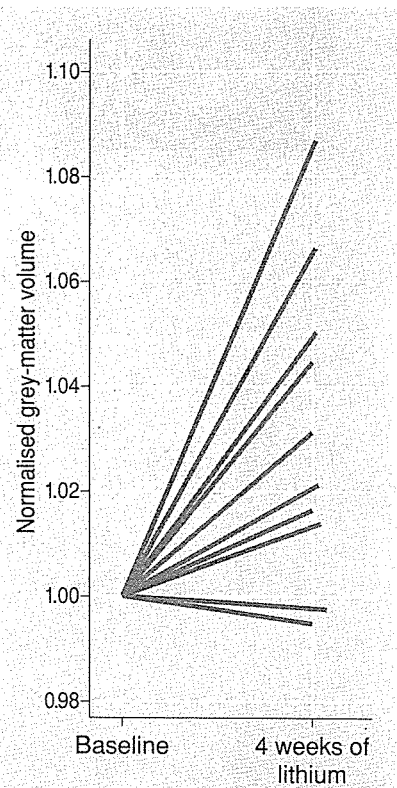


図6 リチウムによる脳灰白質の増加(Moore GJ, et al. Lancet 2000; 356(9237): 1241-1242より)  
 3次元MRIによる大脳容積の解析において、リチウムを4週間投与した躁うつ病患者10人中8人で脳灰白質の増加が見られた。リチウム投与によるBcl-2増加からの機序と考えられた。