

図2 寛解期にある大うつ患者群(8例)において健常者群(10例)と比較して、言語流暢性課題に対する賦活が有意に減少している領域($p < 0.001$ uncorrected)

左前頭前野(中前頭回, ブロードマン10野)において寛解後も賦活機能が低下している。

り、うつ病相でみられる脳機能異常の一部は寛解後も一定期間残存しているものと考えられる。fMRIが脳機能回復の指標としての補助診断となり得るためには、まずはこの寛解直後の脳機能異常を検出できることが必要である。我々は、うつ病患者の病相期においてみられた言語流暢性課題遂行中の前頭前野における賦活低下⁹⁾が、寛解期にも持続しているのかを調べるため以下の研究を行った¹⁰⁾。

対象はDSM-IVで大うつ病性障害の診断基準を満たし、広島大学病院精神科入院中に寛解(ハミルトンうつ病評価尺度17項目が7点以下)に至ったうつ病患者8例および健常者10例である。言語流暢性課題は被験者に対し3秒ごとにひらがなの頭文字(例えば‘た’)を視覚的に提示し、そのたびにその頭文字で始まる単語を声には出さず頭の中で思い浮かべるよう教示した。対照課題では、被験者に対し3秒ごとに‘やすみ’と提示し、そのたびに‘やすみ’と頭の中で繰り返すよう教示

した。実験デザインは、各課題を30秒ごとに交互に3回ずつ繰り返すブロックデザインとし、この間の脳活動を1.5テスラーのMRI装置(GE社製)を用いて撮像し、SPM99を用いて解析を行った。

その結果、健常者群、患者群ともに対照課題遂行中と比較して言語流暢性課題遂行中に左前頭前野で有意な賦活を認めた。健常者群では、これらの領域に加えて帯状回前部や視床において有意な賦活がみられたが、患者群ではみられなかった。また、両群の直接比較においては、患者群で、健常者群と比較して左前頭前野の一部で信号上昇の程度が有意に低かった(図2)。これらの結果から、うつ病患者では言語流暢性課題遂行中に賦活される左前頭前野の機能低下が寛解期にも十分改善していないことが示唆された。

再燃予防のための継続療法に引き続き、再発の危険性の高い患者に対しては、維持療法が必要であることも十分な臨床的根拠が示されているが、

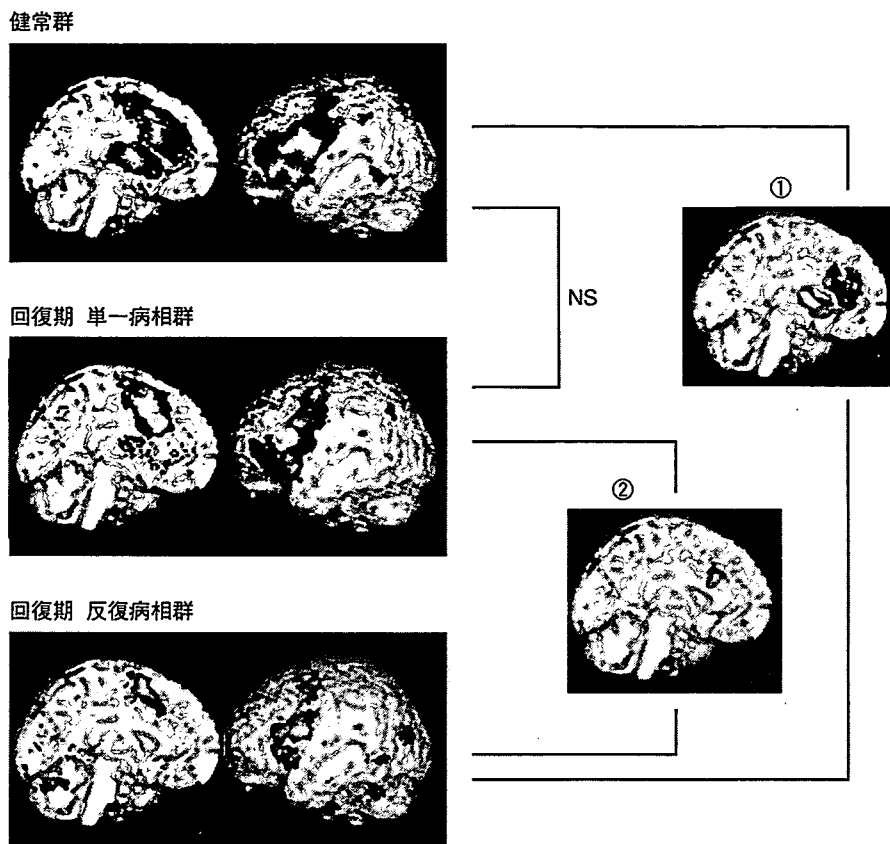


図3 反復病相群において、健常者群①および単一病相群②と比較して課題遂行中の賦活が有意に低下している領域($p < 0.005$ corrected on the cluster level) うつ病回復期の脳活動は単一病相群では健常者と同程度まで回復するが、反復病相群での改善は十分ではない。

薬物療法をいつまで続けるかという問いに対する明確なエビデンスはなく、抗うつ薬の減量や中止の根拠となる生物学的な指標は確立されていない。我々は、回復期には脳の賦活機能が健常者と同レベルに改善しているのか、再発を繰り返す例ではその後の再発の危険が高いことが知られているが脳の賦活機能に差があるのか、を検討するため、回復期にある老年期うつ病患者の言語流暢性課題遂行中の脳活動について検討した¹⁷⁾。

対象は DSM-IV で大うつ病性障害の診断基準を満たし現在回復期(少なくとも3か月以上寛解を維持している)にある広島大学病院精神科に通院中の老年期うつ病患者20例と、健常者10例である。患者20例を、過去のうつ病相数により、1回だけの単一病相群10例、2回以上の反復病相群10例に分けた。fMRIの撮像については、1.5テスラーのMRI装置(Siemens社製)を用い

前述の実験条件で行い、解析にはSPM 99を用いた。

各対象群において、対照課題遂行中と比較して言語流暢性課題遂行中に前頭前野および帯状回前部を中心とした領域で有意な賦活を認めた。さらに、対象群間の比較では、反復病相群において、健常者群に比し被殻・左外側淡蒼球・帯状回前部・右内側前頭回の、また単一病相群に比し帯状回前部の賦活低下を認めた(図3)。単一病相群と健常者群の比較では、賦活の程度に有意差を示す領域はなかった。以上の結果から、初回エピソードの場合には回復期には脳機能も回復しているが、再発を繰り返す群においては回復期にも脳機能の回復が十分でない可能性が考えられ、長期間の維持療法の必要性が示唆された。

おわりに

fMRI を用いたうつ病の病態に関連した脳機能局在、遺伝的素因と関連した脳機能局在、および治療反応性に関する研究から、前頭前野、帯状回前部、扁桃体そして線条体などが治療反応性に関連した領域として重要であるものと考えられた。すなわち、fMRI を用いてこれらの領域の変化をとらえることが、うつ病の治療反応性を予測するための補助診断法として有用である可能性が示唆された。

さらに、うつ病の臨床場面では、いつ薬物の減量や中止を行うべきか、再発の危険性はどのくらいあるのかを判断する客観的な指標はいまだ確立していない。予備的ではあるが、我々の研究結果から、fMRI を用いた脳機能測定が寛解や回復といった治療経過の客観的な指標となる可能性が想定された。本稿が、うつ病の脳機能画像研究に興味を持つ方だけでなく、第一線でうつ病の臨床に携わる方々の参考になれば幸いである。

文献

- 1) Anand A, Li Y, Wang Y, et al : Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression : A functional magnetic resonance study. *Biol Psychiatry* 57 : 1079-1088, 2005
- 2) Davidson RJ, Irwin W, Anderle MJ, et al : The neural substrates of affective processing in depressed patients treated with venlafaxine. *Am J Psychiatry* 160 : 64-75, 2003
- 3) Fu CH, Williams SC, Cleare AJ, et al : Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment : A prospective, event-related functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 61 : 877-889, 2004
- 4) Hariri AR, Drabant EM, Munoz KE, et al : A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Arch Gen Psychiatry* 62 : 146-152, 2005
- 5) Harvey PO, Fossati P, Pochon JB, et al : Cognitive control and brain resources in major depression : An fMRI study using the n-back task. *Neuroimage* 26 : 860-869, 2005
- 6) Heinz A, Braus DF, Smolka MN, et al : Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. *Nat Neurosci* 8 : 20-21, 2005
- 7) Mayberg HS : Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression : Towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br Med Bull* 65 : 193-207, 2003
- 8) Okada G, Okamoto Y, Morinobu S, et al : Attenuated left prefrontal activation during a verbal fluency task in patients with depression. *Neuropsychobiology* 47 : 21-26, 2003
- 9) Okada G, Okamoto Y, Ueda K, et al : Selection between small, immediate rewards and large, delayed rewards in prediction of future reward : An fMRI study. in submitted.
- 10) Okada G, Okamoto Y, Yamashita H, et al : Attenuated left prefrontal activation during a verbal fluency task in remitted major depression. in submitted.
- 11) Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, et al : 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions : A genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci* 8 : 828-834, 2005
- 12) Sheline YI, Barch DM, Donnelly JM, et al : Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment : An fMRI study. *Biol Psychiatry* 50 : 651-658, 2001
- 13) Siegle GJ, Carter CS, Thase ME : Use of fMRI to predict recovery from unipolar depression with cognitive behavior therapy. *Am J Psychiatry* 163 : 735-738, 2006
- 14) Siegle GJ, Steinhauer SR, Thase ME, et al : Can't shake that feeling : Event-related fMRI assessment of sustained amygdala activity in response to emotional information in depressed individuals. *Biol Psychiatry* 51 : 693-707, 2002
- 15) Siegle GJ, Thompson W, Carter CS, et al : Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD responses in unipolar depression : Related and independent features. *Biol Psychiatry* 61 : 198-209, 2007
- 16) Surguladze S, Brammer MJ, Keedwell P, et al : A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 57 : 201-209, 2005
- 17) Takami H, Okamoto Y, Yamashita H, et al : Attenuated anterior cingulate activation during a verbal fluency task in elderly patients with a history of multiple-episode depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007 (in press)

うつ病におけるシグマ受容体の役割について

竹林 実*

抄録：シグマ1受容体は、SSRIなどの抗うつ薬や神経ステロイドに親和性が高い特徴をもち、神経の分化・新生などの神経可塑的なプロセスや、情動ストレス、認知機能や薬物依存などの高次脳機能に対して広範囲に関与する。そして、細胞膜の脂質・糖脂質の分布を変化させることにより、成長因子・栄養因子の反応性を修飾し、効果を発現している可能性がある。うつ病に関しては、いくつかのシグマ1受容体リガンドが治療薬として国内で開発中である。DHEAなどの神経ステロイドの臨床試験も海外で行われている。シグマ1受容体の研究がさらに進展し、モノアミンと異なる新しい観点からの創薬が進むことが期待される。

臨床精神薬理 10 : 1213-1221, 2007

Key words : *sigma-1 receptor, depression, antidepressant, neurosteroid*

I. シグマ受容体とは

シグマ受容体は1976年にMartinらによる犬を用いた行動薬理的な実験から、オピオイド受容体のサブタイプとして提唱され¹³⁾、1982年にプロトタイプリガンドである(±)SKF-10047のシグマ結合部位としてアメリカ国立衛生研究所(NIH)のSuにより発見された²⁷⁾。その後、オピオイド受容体阻害薬であるnaltrexoneやnaloxoneによって拮抗されないことから、オピオイド受容体とは独立した受容体として位置づけられた。SKF-10047が、phencyclidine(PCP)に類似した統合失調症様の行動を引き起こすことや、PCP結合部位に親和性があることから、N-

methyl-D-aspartate(NMDA)受容体のPCP結合部位と混同されていた時期があったが、選択的なシグマ受容体リガンドの開発によりPCP結合部位と異なる受容体であることがわかった²⁹⁾。シグマ受容体リガンドの光学異性体への親和性の相違から、シグマ1受容体と2受容体の2つのサブタイプが想定された²²⁾。シグマ受容体はなかなかクローニングがされず、存在が疑問視された時期もあったが、1996年シグマ1受容体はクローニングされた⁹⁾。25.3kDaで223個のアミノ酸からなり、哺乳類の既知の蛋白とは相同性がなく、唯一酵母のC8-C7ステロイド光学異性体化酵素(sterolisomerase)と部分的に相同性をもち、しかもその活性を有さない、ユニークな蛋白であることが明らかとなった⁹⁾。この予想外のクローニングの結果を契機にシグマ1受容体に関する研究は発展した。シグマ1受容体は中枢から末梢組織まで体内の脳・肝臓・性腺・腎臓・免疫系器官、網膜など幅広く存在し、脳内でも海馬・大脳皮質・小脳を含め広範囲に分布している¹⁰⁾。神経細胞だけでなく、神経ステロイドの合成部位であるオリゴデンドロサイトにも存在する。構造解析の推

Role of sigma receptors in depression.

*国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター 精神科・臨床研究部

〒737-0023 広島県呉市青山町3-1

Minoru Takebayashi: Department of Psychiatry and Institute of Clinical Research, National Hospital Organization (NHO) Kure Medical Center, 3-1, Aoyama-cho, Kure, Hiroshima, 737-0023, Japan.

表1 シグマ1受容体に対する抗うつ薬と神経ステロイドの親和性

| Compounds | Ki or Kd (nM) | Compounds | Ki or Kd (nM) |
|----------------------|---------------|------------------------|---------------|
| Fluvoxamine | 36 | Progesterone | 268 |
| Sertraline | 57 | Deoxicorticosterone | 938 |
| Opipramol | 50 | Testosterone | 1014 |
| Fluoxetine | 120 | Pregnenolone sulfate | 3198 |
| Imipramine | 231 | Dehydroepiandrosterone | 3700 |
| Citalopram | 292 | | |
| Trazodone | 850 | SA4503 | 17 |
| Paroxetine | 1893 | Igmesine (JO1783) | 39 |
| Desipramine | 1987 | OPC-14523 | 47-56 |
| Hypericum perforatum | 3000-4000 | | |
| Clo mipramine | 4000-5000 | Haloperidol | 1.5 |

(論文34から引用)

測から膜1~2回貫通型であると考えられ、シグマ1受容体の中央部分に相当する疎水性ドメインは前述の sterolisomerase の sterol-binding pocket と類似性が高く、ステロイドとの親和性の強さが示唆される。シグマ1受容体は小胞体上あるいは細胞膜付近に存在し、シグマ受容体作動薬（アゴニスト）で刺激されると、細胞膜や核へ細胞内移動することが報告されている¹⁰⁾。また、一部の神経細胞では細胞膜上でリガンドとは無関係にイオンチャンネル (K⁺チャンネル) と蛋白相互作用を行うことが報告されている²⁾。従って、シグマ1受容体は従来のニューロトランスミッター受容体の概念とは大きく異なった、蛋白質であると考えられる。シグマ2受容体は未だクローニングされていないため、不明な部分が多い。本稿ではシグマ1受容体について述べる。

II. シグマ1受容体リガンド

1. シグマ1受容体リガンドの特徴

シグマ1受容体の特徴としては、(1) 抗うつ薬、抗精神病薬、抗認知症薬、抗てんかん薬、依存性薬物 (cocaine, 覚せい剤) などの多岐にわたる種類の薬物に親和性を示すこと、(2) ある種のステロイドホルモンや神経ステロイドに親和性を有すること、が挙げられる^{28, 34, 35)}。興味深い点として clozapine や sulpiride を除く多くの抗精神病薬、抗うつ薬に Kd 値 2~300nM の強い結合能

がある³⁴⁾ (表1参照)。抗うつ薬に関して、三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)¹⁷⁾、モノアミン酸化酵素阻害薬、St. John's wort など、臨床的に用いられる主要なもの大部分はシグマ1受容体に親和性を有する。特に SSRI は親和性が高く、中でも fluvoxamine が強い¹⁷⁾。抗精神病薬の haloperidol も強力な親和性を有し、シグマ1受容体拮抗薬 (アンタゴニスト) として作用する²⁷⁾。一方でいくつかの抗うつ薬はそのアゴニストとして作用すると考えられている。数多くのシグマ受容体リガンドが人工合成されており、中には、抗うつ薬、抗精神病薬、抗不安薬、脳梗塞治療薬、抗がん剤として開発中のものもある。うつ病の臨床試験については後述する。

2. 神経ステロイド

神経ステロイドは、中枢および末梢神経で独自に産生されるホルモンの総称であり、neurosteroid あるいは neuroactive steroid と呼ばれる。1980年代に、フランスの Baulieu らは、血中よりも脳内の方が高く、末梢のホルモン産生器官 (性腺・副腎など) が除去された状態でも、脳内に pregnenolone (PREG) や dehydroepiandrosterone (DHEA) などのホルモンが存在することに気づき、神経ステロイドの概念を最初に提唱した³⁾。神経ステロイドは性腺や副腎で合成されるものと重複しているものも多いが、今までにさま

さまざまな神経ステロイドとその合成・代謝酵素が脳内で発見されている。細胞内ミトコンドリアあるいはマイクロゾームに存在するチトクローム P450 あるいは非チトクローム P450 酵素で合成・代謝され、神経ステロイドとその合成・代謝酵素の脳内分布はその種類と部位で多様性がある^{16,35)}。神経ステロイドは一般的なステロイド同様にコレステロールから合成されるが、循環血液中にあるステロイド (progesterone など) が脳内で代謝されて神経ステロイドになる場合もある。硫酸塩 (-sulfate [-S]) の形あるいはエステル化された形でも存在する。脳内ではおもにグリア (アストロサイトおよびオリゴデンドロサイト) や一部神経細胞で合成され、細胞体だけでなく細胞突起にも存在し、短時間での遊離機構も示唆されている。神経ステロイドの作用点は、従来からステロイドの作用として知られている核内受容体を介したゆっくりした作用 (genomic) だけでなく、シグマ1受容体、 γ -aminobutylic acid (GABA) A 受容体、NMDA 受容体、などをはじめとする受容体への即時的な作用 (non-genomic) が知られている^{15,35)}。

Progesterone は最も強力なシグマ1受容体拮抗作用 (K_i 値268nM) を有する神経ステロイドである²⁸⁾。DHEA や PREG に関しては、硫酸塩の有無や *in vitro* か *in vivo* の条件においてシグマ1受容体親和性が異なり、生理的な条件下ではより強力に作用する可能性が示唆される。さらに、これらの神経ステロイドはシグマ1受容体の内因性リガンドである可能性が以前から想定されている。

3. Modulator としてのシグマ1受容体

シグマ1受容体は second messenger としては、PKC, Ca^{2+} , cGMP などが候補として挙げられるが、多くの場合シグマ1受容体が直接それらに関連しているよりは、別の刺激による second messenger の変化をシグマ1受容体が修飾 (modulate) する作用が中心である²⁹⁾。このようにシグマ1受容体のアッセイ系が確立していないため、確立しているアゴニスト ((+)-pentazocine など) やアンタゴニスト (NE-100 など) は

存在するものの、確実にシグマ1受容体のアゴニストとアンタゴニストを区別するアッセイ系がない。行動薬理学的あるいは種々の実験系の結果から、総合的にアゴニストとアンタゴニストが区別されている状況である^{22,29)}。この点は、シグマ1受容体リガンドを理解し開発する上での最大の問題点であろう。シグマ1受容体は既知の情報伝達系とリンクする受容体としての役割よりもむしろ modulator あるいは既知の情報伝達系とリンクしない何か別の作用 (たとえばステロイド・薬物の結合など) の役割のほうが大きいのかもかもしれない。

Ⅲ. シグマ1受容体の生理的な機能

シグマ1受容体の生理的な機能としては、種々の機能が報告されている。(1) Ca^{2+} チャンネル、NMDA 受容体や小胞体関連の細胞内 Ca^{2+} 動員の調節作用、(2) K^+ チャンネルの調節、(3) ドーパミンなどの神経伝達物質遊離の調節、(4) 細胞の分化、(5) 脂質の細胞分布の調節、(6) 覚せい剤およびコカインの行動感作、(7) 認知機能、などがある¹⁰⁾。2003年にシグマ1受容体のノックアウトマウスが作成された¹²⁾。このマウスは生存し、大きな発育上の問題はなかった。行動量は非ノックアウトマウスに比べ有意に低下し、SKF-10047による行動量の増加がみられず、*in vitro* の結果を支持する結果だった。これ以上の報告はなされておらず、たとえば、ノックアウトマウスを用いた抗うつ薬の評価などのさらなる解析は、シグマ1受容体に関して有用な情報をもたらすことが期待される。このようにシグマ1受容体が、生体内でどのような生理的な役割をしているかについては、クローニング後にかなりのことが判明してきている。Hayashi ら¹⁰⁾による論文に詳細について書かれているのでご参照いただきたい。いずれにしても、後述する情動ストレスに加え、認知機能や依存などの高次脳機能や神経可塑性なプロセスに対して広範囲にシグマ1受容体が関与すると考えられる。

IV. シグマ1受容体とうつ病

1. うつ病動物モデル

強制水泳テストおよび尾懸垂テストにおいて、シグマ1受容体リガンドは抗うつ薬様の作用を示す。(+)SKF-10047, (+)pentazocine, 1, 3-di(2-tolyl)-guanidine (DTG)などの基本的なシグマ1受容体リガンドだけでなく OPC-14523, igmesine (JO1783), SA4503などの高親和性を有する近年開発されたシグマ1受容体リガンドにおいても抗うつ薬様の作用を有する^{14, 26, 36, 37, 38)}。重要な点は、シグマ1受容体リガンドによる抗うつ薬様作用は、シグマ1受容体アゴニスト作用によるものであり、シグマ1受容体アンタゴニスト(たとえば NE-100)で抑制されることである。

OPC-14523は、シグマ1受容体とセロトニン1A受容体の両者に親和性をもつリガンドであるが、imipramine や fluoxetine などの抗うつ薬よりも早く、しかもセロトニンの再取り込み阻害作用を介さずに効果発現することが報告されている³⁶⁾。臨床的に抗うつ薬の効果発現には少なくとも2~3週間以上は必要であることがよく知られているが、OPC-14523は即効性のある新規の抗うつ薬になる可能性がある。また、OPC-14523の慢性処置は、従来の抗うつ薬でみられる副作用(体重の変化など)がない場合もあり、より副作用の少ない抗うつ薬となりうる可能性もある³⁶⁾。

Igmesine に関しては、Maurice らのグループにより *in vivo* での抗うつ作用メカニズムが詳細に検討されている³⁹⁾。Igmesine の抗うつ効果様作用は、細胞内 Ca^{2+} キレート剤および IP_3 受容体阻害薬の脳室内投与により消失し、一方、 IP_3 受容体の刺激薬(bradykinin など)で増強した。従って、igmesine による抗うつ効果様作用は、シグマ1受容体と IP_3 受容体を介しており、特に小胞体から遊離される細胞内 Ca^{2+} 増加が重要であることを示唆している。*In vitro* において、シグマ1受容体、細胞骨格蛋白 ankyrin および IP_3 受容体が1つの複合体を形成し、細胞内 Ca^{2+} 伝達機構を調節していることが報告されており¹⁰⁾、この知見は Maurice らの報告の理由をうまく説明す

ることができる。

神経ステロイドの DHEA(S) および PREGS も、抗うつ薬と同様に強制水泳テストにおいて無動時間を短縮し、それらの効果はシグマ1受容体アンタゴニスト (NE-100 および progesterone) で抑制される^{23, 38)}。強制水泳ストレスによりマウス海馬において部位特異的に内因性の progesterone 量が増加し、ストレスの初期の段階で同じく海馬において (+)SKF-10047の結合部位が低下する³⁸⁾。また、加齢とともに内因性の progesterone 量が減少し、シグマ1受容体アゴニストによる抗うつ薬様の作用は増強する²¹⁾。従って、ある種の神経ステロイド (DHEA [S] および PREGS) もシグマ1受容体を介して、シグマ1受容体アゴニストとして抗うつ薬様の作用を示し、内因性のシグマ1受容体アンタゴニストである progesterone 量によりその効果は影響をうけることが示唆される。

2. 細胞モデル

近年うつ病の病態において、MRI 画像所見から海馬や前頭前野の萎縮があること、死後脳研究からは、海馬での神経細胞の減少や前頭前野ではグリア細胞の減少が報告されている¹⁸⁾。うつ病モデル動物において、海馬領域の神経細胞の樹状突起棘 (dendritic spine) や神経新生 (neurogenesis) が減少し、抗うつ薬や電気けいれん刺激処置により神経新生や神経突起新生 (neuritogenesis, sprouting) が増加(回復)することが知られている^{6, 19, 24)}。また、抗うつ効果が、神経新生および神経栄養因子 (Brain-derived neurotrophic factor [BDNF] など) を介している報告がなされている⁴⁾。従って、神経新生および神経突起新生はうつ病の病態を考える上でひとつの細胞レベルでのモデルになりうると思われる。筆者らは、神経系由来 PC12細胞において神経成長因子 (nerve growth factor [NGF]) による神経突起新生 (sprouting) を指標として、シグマ1受容体アゴニスト (+)pentazocine および抗うつ薬 (imipramine, fluvoxamine) の慢性処置の効果を観察した³²⁾。シグマ1受容体アゴニストおよび抗うつ薬は有意に sprouting を促進し、シグマ1受

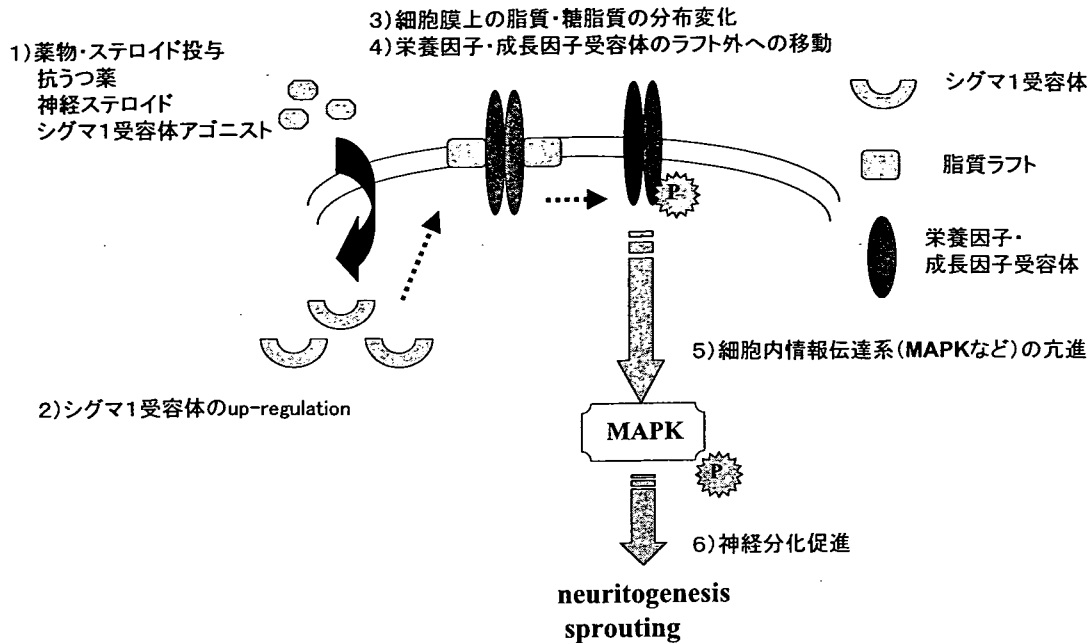


図1 シグマ1受容体による神経分化促進作用のメカニズム

容体アンタゴニストおよびアンチセンスで抑制された。特に抗うつ薬による sprouting の促進作用は、モノアミンには非依存性であり、シグマ1受容体への親和性のない sulpiride などの抗うつ薬では sprouting の促進作用は見られなかった。さらに興味深いことに sprouting の促進作用はシグマ1受容体の発現増加と相関しており、実際、シグマ1受容体を人工的に強制発現させるだけで、sprouting の促進作用が観察された。これらの結果は、シグマ1受容体が、シナプス形成・可塑性に重要な役割を果たしており、抗うつ薬がシグマ1受容体アゴニストとして作用し、シグマ1受容体発現量を増加させることで sprouting の促進作用を生じることを示している³²⁾。神経ステロイドの DHEA も pM~nM の範囲の濃度で、sprouting を有意に促進し、シグマ1受容体アンタゴニストで抑制された³⁴⁾。余談ではあるが、受容体のアゴニスト処置は受容体の発現量を通常 down-regulation するが、シグマ1受容体は逆の up-regulation を引き起こす。このことも通常の受容体とは性質が異なっていることを示唆している。

さらに、筆者らは、同じ系 (NGF および上皮成長因子: EGF) を用いてシグマ1受容体の sprouting 促進作用のメカニズムを詳しく検討し

た³³⁾。シグマ1受容体 (強制発現) は、細胞膜上にある成長因子受容体の活性化 (リン酸化) そのものを増強していた。同時に成長因子受容体の細胞膜上での分布も変化させていた。細胞膜は大きく分けてコレステロールとスフィンゴ脂質が豊富な脂質ラフト (raft: “いかだ” の意味) と呼ばれる細胞膜ドメインとそれ以外のドメイン (non-raft) に分けられることが知られている。シグマ1受容体は脂質ラフト外ドメイン (non-raft) へ成長因子受容体を移動させていた。その結果、成長因子受容体が脂質のやや疎である non-raft に存在することで、成長因子受容体どうしの結合・活性化 (dimerization) がされやすくなり、成長因子受容体の活性化が増強したと考えられた³³⁾。実際、シグマ1受容体 (強制発現) により細胞膜内のコレステロールとある種の糖脂質ガングリオシドの成分 (GM1, GM2, GD1a) の分布が raft と non-raft で変化していた³³⁾。成長因子受容体は細胞膜脂質の種類により偏在することが知られており、シグマ1受容体は脂質の細胞膜への分布を変化させることにより、成長因子受容体の活性化と sprouting 促進へと結びつくと推測された³³⁾。シグマ1受容体の脂質や糖脂質への調節

機構は不明であるが、論文32, 33から推測される神経分化促進メカニズム（仮説）を図として示した（図1）。

BDNFについては、功刀らのグループにより、ラット培養神経細胞におけるBDNF刺激性のグルタミン酸放出を指標に検討されている⁴⁵⁾。抗うつ薬（imipramine, fluvoxamine）の慢性処置はBDNF刺激によるPLC- γ の活性化およびグルタミン酸放出が増強され、それらの増強効果はシグマ1受容体アンタゴニストで抑制された。この系ではシグマ1受容体によりBDNF受容体（TrkB）とリンクしている細胞内情報伝達分子であるPLC- γ が活性化され、BDNFの情報伝達系が増強していた⁴⁵⁾。メカニズムについては不明な点は残っているが、いずれにしても、抗うつ薬によりシグマ1受容体を介して神経栄養因子・成長因子のシグナル伝達は増強され、神経シナプス機能の増強（神経突起新生、グルタミン酸放出など）が生じることが示唆された。

グリア細胞であるオリゴデンドロサイトはミエリンを介して、神経の伝導性に重要であるが、オリゴデンドロサイトの突起の伸張、分化にも特定の脂質（galactosylceramides）の豊富なドメインに存在するシグマ1受容体が調節の役割を果たしていることが報告されている⁹⁾。最近、うつ病患者の死後脳研究において、扁頭体でオリゴデンドロサイトが減少している報告や皮質において複数のオリゴデンドロサイト関連の遺伝子発現が低下している報告もあることから興味深い^{1,7)}。

神経新生については、ヒトの神経幹細胞を用いた検討がある。DHEA処置は最終的に29%の神経新生を生じ、それらはシグマ1受容体およびNMDA受容体アンタゴニストで抑制された³⁰⁾。成人の脳においても、海馬および脳室周囲領域で神経新生が行われていることが近年知られているが、脳内の神経ステロイドの変動がシグマ1受容体を介して神経新生に影響を及ぼす可能性があると考えられる。

なお、シグマ1受容体リガンドおよび神経ステロイドの神経保護作用については多数報告がある^{11,15)}。

3. うつ病患者における臨床知見

Igmesine (JO1783) について臨床試験の報告がある^{20,41)}。31名の重症うつ病患者に対して25~50mg/dayのigmesineのオープン試験が行われ、83%の反応性を認めた。これをうけて、250名のうつ病患者と100名の健常者を対象に二重盲検試験が行われた。外来患者においてのみ、低用量のigmesine 25mg/dayがfluoxetine 20mg/dayと同様に有意な抗うつ効果を認めた。一方、高用量のigmesine 50mg/dayは有意な効果はなかった。その後も臨床試験は行われたようだが、第3相試験の段階で中止となっている⁴¹⁾。

SA4503については、日本のエムズサイエンスが開発を手がけている。今までに健常者を対象とした第1相試験が終了し、ヒトPET試験も行ったシグマ1受容体の占拠率から臨床用量の設定を行っている。しかし、脳梗塞モデル動物での良好な結果と市場戦略的な面から方向転換し、脳梗塞を第1適応症として、うつ病は第2適応症として今後は臨床試験を行う予定とのことである。

OPC-14523については大塚が抗うつ薬として開発中である。一方、opipramolは古くから海外で処方されている三環系抗うつ薬であるが、モノアミン再取り込み阻害作用を有さず、シグマ1受容体への親和性が高い。うつ病患者に対してある程度抗うつ効果を示すようだが、特に身体症状や不安障害に対する効果が最近注目されている⁴¹⁾。

うつ病患者の脳脊髄液あるいは血中の神経ステロイド濃度についての検討は多数なされている⁴⁰⁾。うつ病患者の脳脊髄液中のPREGはうつ状態において低下しているとの報告がある⁹⁾。うつ病の近縁疾患である月経前症候群（premenstrual syndrome: PMS）患者の血中のPREG濃度は臨床症状と相関しており⁴²⁾、うつ病患者の血中のDHEA(S)についてもうつ状態に変化しているとの報告が多い^{31,40)}。DHEA(S)の増加がうつ状態の改善に関連する可能性が示唆されることから、DHEAの経口投与試験がいくつか行われている。オープン試験、二重盲検試験でうつ病患者および気分変調症患者の抑うつ症状が改善したという報告がある^{25,43,44)}。これらの神経ステロイドの

変化に伴う精神症状の変化は、シグマ1受容体、GABA-A受容体、NMDA受容体あるいはその他のどの作用点を介している現象なのかは明らかではない。筆者らは、ほぼ寛解状態にあるうつ病および躁うつ病の患者群(56名)の全血中のシグマ1受容体蛋白レベルを健常者群(56名)と比較検討したところ、男性患者群においてのみ男性健常者群と比較して有意に低下していた(未発表データ)。神経ステロイドは前述したようにシグマ1受容体の内因性リガンドである可能性があり、シグマ1受容体との相互作用や性差などに着目しながら生物学的マーカーとしての可能性を今後も検証していくことは有用であると考えられる。

V. ま と め

シグマ1受容体は、抗うつ薬などの向精神薬や神経ステロイドに親和性のあるユニークな蛋白であり、幅広い生理作用を有し、情動ストレス・認知機能・薬物依存などの高次脳機能にも関与する。脂質や糖脂質の分布を修飾して作用を発揮する可能性がある。うつ病などの気分障害に対してどの程度関与するかは、基本的な動物モデルや細胞モデルでの検討はあるが、ノックアウトマウスを用いた動物実験や患者死後脳での検証が現在のところ不足している。シグマ1受容体リガンドや神経ステロイドが抗うつ効果を有する可能性はいくつかの臨床試験から示唆されるため、今後の研究の進展が期待される。

文 献

- 1) Aston, C., Jiang, L., Sokolov, B. P. : Transcriptional profiling reveals evidence for signaling and oligodendroglial abnormalities in the temporal cortex from patients with major depressive disorder. *Mol. Psychiatry*, 10 : 309-322, 2005.
- 2) Aydar, E., Palmer, C. P., Klyachko, V. A. et al. : The sigma receptor as a ligand-regulated auxiliary potassium channel subunit. *Neuron*, 34 : 399-410, 2002.
- 3) Baulieu, E. E., Robel, P., Schumacher, M. : Neurosteroids : from definition and biochemistry to physiopathologic function. In : *Neurosteroids :*

A New Regulatory Function in the Nervous System (eds. by Baulieu, E. E., Robel, P., Schumacher, M.), pp. 1-25, Humana Press, Totowa, New Jersey, 1999.

- 4) Duman, R. S., Monteggia, L. M. : A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol. Psychiatry*, 59 : 1116-1127, 2006.
- 5) George, M. S., Guidotti, A., Rubinow, D. et al. : CSF neuroactive steroids in affective disorders : pregnenolone, progesterone, and DBI. *Biol. Psychiatry*, 35 : 775-780, 1994.
- 6) Hajszan, T., MacLusky, N. J., Leranth, C. : Short-term treatment with the antidepressant fluoxetine triggers pyramidal dendritic spine synapse formation in rat hippocampus. *Eur. J. Neurosci.*, 21 : 1299-1303, 2005.
- 7) Hamidi, M., Drevets, W. C., Price, J. L. : Glial reduction in amygdale in major depressive disorder is due to oligodendrocytes. *Biol. Psychiatry*, 55 : 563-569, 2004.
- 8) Hanner, M., Moebius, F. F., Flandorfer, A. et al. : Purification, molecular cloning, and expression of the mammalian sigma1-binding site. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93 : 8072-8077, 1996.
- 9) Hayashi, T., Su, T. P. : Sigma-1 receptors at galactosylceramide-enriched lipid microdomains regulate oligodendrocyte differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101 : 14949-14954, 2004.
- 10) Hayashi, T. and Su, T. P. : The sigma receptor : evolution of the concept in neuropsychopharmacology. *Cur. Neuropharmacol.*, 3 : 267-280, 2005.
- 11) Kurata, K., Takebayashi, M., Morinobu, S. et al. : β -estradiol, dehydroepiandrosterone, and dehydroepiandrosterone sulfate protect against N-methyl-D-aspartate-induced neurotoxicity in rat hippocampal neurons by different mechanisms. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 311 : 237-245, 2004.
- 12) Langa, F., Codony, X., Tovar, V. et al. : Generation and phenotypic analysis of sigma receptor type (σ 1) knockout mice. *Eur. J. Neurosci.*, 18 : 2188-2196, 2003.
- 13) Martin, W. R., Eades, C. G., Thompson, J. A. et al. : The effects of morphine- and nalorphine-like drugs in the non-dependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 97 : 517-532, 1976.
- 14) Matsuno, K., Kobayashi, T., Tanaka, M. K. et al. : σ 1 receptor subtype is involved in the relief of

- behavioral despair in the mouse forced swimming test. *Eur. J. Pharmacol.*, 312 : 267-271, 1996.
- 15) Maurice, T., Urani, A., Phan, V. -L. et al. : The interaction between neuroactive steroids and the σ 1 receptor function : behavioral consequences and therapeutic opportunities. *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 37 : 116-132, 2001.
 - 16) Mellon, H., Griffin, L. D. : Neurosteroids : biochemistry and clinical significance. *Trends in Endocrinol. Metab.*, 13 : 35-43, 2002.
 - 17) Narita, N., Hashimoto, K., Tomitaka, S. et al. : Interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with subtypes of sigma receptors in rat brain. *Eur. J. Pharmacol.*, 307 : 117-119, 1996.
 - 18) Nestler, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J. et al. : Neurobiology of depression. *Neuron*, 34 : 13-25, 2002.
 - 19) Norrholm, S. O. and Ouimet, C. C. : Altered dendritic spine density in animal models of depression and in response to antidepressant treatment. *Synapse*, 42 : 151-163, 2001.
 - 20) Pande, A. C., Geneve, J., Scherrer, B. et al. : A placebo-controlled trial of igmesine in the treatment of major depression. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 9 (suppl. 5) : 138, 1999.
 - 21) Phan, V. L., Miyamoto, Y., Nabeshima, T. et al. : Age-related expression of sigma 1 receptors and antidepressant efficacy of a selective agonist in the senescenceaccelerated (SAM) mouse. *J. Neurosci. Res.*, 79 : 561-572, 2005.
 - 22) Quirion, R., Bowen, W. D., Itzhak, Y. et al. : A proposal for the classification of sigma binding sites. *Trends Pharmacol. Sci.*, 13 : 85-86, 1992.
 - 23) Reddy, D. S., Kaur, G., Kulkarni, S. K. : Sigma (σ 1) receptor mediated antidepressant-like effects of neurosteroids in the Porsolt forced swim test. *Neuroreport*, 9 : 3069-3073, 1998.
 - 24) Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C. et al. : Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*, 301 : 805-809, 2003.
 - 25) Schmidt, P. J., Daly, R. C., Bloch, M. et al. : Dehydroepiandrosterone monotherapy in midlife-onset major and minor depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 62 : 154-162, 2005.
 - 26) Skuza, G. and Rogoz, Z. : A potential antidepressant activity of SA4503, a selective sigma1 receptor agonist. *Behav. Pharmacol.*, 13 : 537-543, 2002.
 - 27) Su, T. P. : Evidence for sigma opioid receptor : binding of [3H]SKF-10047 to etorphine-inaccessible sites in guinea-pig brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 223 : 284-290, 1982.
 - 28) Su, T. P., London, E. D., Jaffe, J. H. : Steroid binding at σ receptors suggests a link between endocrine, nervous, and immune systems. *Science*, 240 : 219-221, 1988.
 - 29) Su, T. P., Hayashi, T. : Understanding the molecular mechanism of sigma-1 receptors : towards a hypothesis that sigma-1 receptors are intracellular amplifiers for signal transduction. *Curr. Med. Chem.*, 10 : 2073-2080, 2003.
 - 30) Suzuki, M., Wright, L. S., Marwah, P. et al. : Mitotic and neurogenic effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) on human neural stem cell cultures derived from the fetal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101 : 3202-3207, 2004.
 - 31) Takebayashi, M., Kagaya, A., Uchitomi, Y. et al. : Plasma dehydroepiandrosterone sulfate in unipolar major depression. *J. Neural Transm.*, 105 : 537-542, 1998.
 - 32) Takebayashi, M., Hayashi, T., Su, T. P. : Nerve growth factor-induced neurite sprouting in PC12 cells involved σ -1 receptors : implications for antidepressants. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 303 : 1227-1237, 2002.
 - 33) Takebayashi, M., Hayashi, T., Su, T. P. : Sigma-1 receptors potentiate epidermal growth factor signaling towards neuritogenesis in PC12 cells : potential relation to lipid raft reconstitution. *Synapse*, 53 : 90-103, 2004.
 - 34) Takebayashi, M., Hayashi, T., Su, T. P. : A perspective on the new mechanism of antidepressants : neuritogenesis through sigma-1 receptors. *Pharmacopsychiatry*, 37 (suppl. 3) : S208-S213, 2004.
 - 35) 竹林 実 : 神経ステロイドとシグマ受容体について. *精神科*, 4 : 197-200, 2004.
 - 36) Tottori, K., Miwa, T., Uwahodo, Y. et al. : Antidepressant-like responses to the combined sigma and 5-HT1A receptor agonist OPC-14523. *Neuropharmacology*, 41 : 976-988, 2001.
 - 37) Ukai, M., Maeda, H., Nanya, Y. et al. : Beneficial effects of acute and repeated administrations of σ receptor agonists on behavioral despair in mice exposed to tail suspension. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 61 : 247-252, 1998.

- 38) Urani, A., Roman, F. J., Phan, V. L. et al. : The antidepressant-like effect induced by the sigma (1)-receptor agonists and neuroactive steroids in mice submitted to the forced swimming test. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 298 : 1269–1279, 2001.
- 39) Urani, A., Romieu, P., Portales-Casamar, E. et al. : The antidepressant-like effect induced by the sigma (1) receptor agonist igmesine involves modulation of intracellular calcium mobilization. *Psychopharmacology(Berl)*, 163 : 26–35, 2002.
- 40) van Broekhoven, F., Verkes, R. J. : Neurosteroids in depression : a review. *Psychopharmacology(Berl)*, 165 : 97–110, 2003.
- 41) Volz, H. P. and Stoll, K. D. : Clinical trials with sigma ligands. *Pharmacopsychiatry*, 37 (suppl. 3) : S214–S220, 2004.
- 42) Wang, M., Seippel, L., Purdy, R. H. et al. : Relationship between symptom severity and steroid variation in women with premenstrual syndrome : study on serum pregnenolone, pregnenolone sulfate, 5 α -pregnane-3,20-dione and 3 α -hydroxy-5 α -pregnan-20-one. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 81 : 1076–1082, 1996.
- 43) Wolkowitz, O. M., Reus, V. I., Roberts, E. et al. : Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression. *Biol. Psychiatry*, 41 : 311–318, 1997.
- 44) Wolkowitz, O. M., Reus, V. I., Keebler, A. et al. : Double blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *Am. J. Psychiatry*, 156 : 646–649, 1999.
- 45) Yagasaki, Y., Numakawa, T., Kumamaru, E. et al. : Chronic antidepressants potentiate via sigma-1 receptors the brain-derived neurotrophic factor-induced signaling for glutamate release. *J. Biol. Chem.*, 281 : 12941–12949, 2006.

〔総 説〕

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—*

久岡 一 恵*¹ 竹 林 実*^{1,2}*¹ (独) 国立病院機構呉医療センター中国がんセンター臨床研究部*² 同上, 精神科

(2007年9月3日受理)

要約: 近年, 多くの臨床研究と基礎研究の知見から, 抗うつ薬の治療効果の発現には神経およびグリアの可塑的变化が重要であると考えられている。また, うつ病などの気分障害の病態・治療に複数の栄養因子・成長因子発現システムが中間表現系として関与する可能性が推測される。一方, 気分障害患者の死後脳研究から, 特定の部位におけるグリアの細胞数・機能低下が指摘されていることから, われわれは神経新生・保護作用や依存・認知などの高次脳機能に重要な役割を示すことが知られているグリア由来の神経栄養因子 glial cell line derived neurotrophic factor (GDNF) に着目している。近年, GDNF ファミリーリガンドはパーキンソン病などの遺伝子治療薬として海外で積極的に臨床試験がなされており, 中枢神経疾患の治療において最も臨床応用に近い位置にある栄養因子である。気分障害においては, 患者血液中において GDNF 量が低下していること, グリアにおいて抗うつ薬がモノアミン非依存性に GDNF 産生を増加することが明らかとなっている (Takebayashi et al, 2006; Hisaoka et al, 2007)。これらの結果は, 抗うつ薬にはモノアミン系以外の作用部位がグリアにも存在し, GDNF の産生を介して他の神経栄養因子と共にグリアや神経の機能回復を促している可能性を示唆する。今後, グリアにおいて抗うつ薬により誘導される神経栄養因子産生メカニズムを解明することは, 抗うつ薬の新しい薬理作用への理解につながると考えられる。

キーワード: グリア細胞株由来神経栄養因子 (GDNF), 抗うつ薬, セロトニン, ERK, グリア

代表的な精神疾患の1つである気分障害(うつ病)の生涯有病率は約15%と高率であり, そのもたらす社会的影響は大きい, 病態はまだ解明されていない部分が多い。うつ病の治療には適切な薬物療法が必須である。抗うつ薬の歴史は, 1950年代に抗ヒスタミン剤として開発された imipramine と結核の治療薬として開発された iproniazid に抗うつ作用があることが偶然発見されたことから始まった。やがて imipramine をはじめ三環系抗うつ薬は共通してモノアミントランスポーターを阻害することが明らかになり, 一方 iproniazid はモノアミンオキシダーゼを阻害することから, シナプス間隙におけるモノアミンの増加によって抗うつ作用が発揮されるというモノアミン仮説が1960年代に提唱されるようになった。これまで新規抗うつ薬の開発は, モノアミン仮説に基づいて行われており成果を上げているが, 再発例・難治例が依然多く, 治療効果発現までに時間を要する点は選択的モノアミン再取り込み阻害薬など

が登場しても改善されていない。したがって, より効果的な抗うつ薬の開発のためには, 治療効果に直接関連する薬理作用の解明が重要である。

近年, 抗うつ薬の慢性投与により成体ラットの海馬における神経新生が促進されることが明らかとなり, さらにX線照射で海馬神経新生を阻害すると抗うつ薬の効果がみられなかったことから, 抗うつ薬の作用発現には海馬神経新生を要することが示唆されている (Santarelli et al, 2003)。神経新生は brain-derived neurotrophic factor (BDNF) だけではなく basic fibroblast growth factor (bFGF), epidermal growth factor, glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF), insulin-like growth factor, vascular endothelial growth factor (VEGF) など, 複数の神経栄養因子・成長因子によって制御されていることが報告されている (Yoshimura et al, 2001; Anderson et al, 2002; Cao et al, 2004; Chen et al, 2005)。したがって, 抗うつ薬による神経栄養因子の発現を介した神経新生・神経可塑的变化と抗うつ効果との関連が注目されている (Duman, 2004)。一方, 画像研究の進歩から, 気分障害患者において前大脳皮質, 海馬や扁桃体の萎縮・細胞密度低下の報告が増加している。

* 本総説は2006年度日本神経精神薬理学会学術賞の受賞論文の内容を基に構成された論文である。

*¹ 〒737-0023 呉市青山町3-1

E-mail: mtakebayashi@kure-nh.go.jp

(別刷請求先: 竹林 実)

略語 BDNF: brain-derived neurotrophic factor, bFGF: basic fibroblast growth factor, ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay, ERK: extracellular signal-regulated kinase, GDNF: glial cell line-derived neurotrophic factor, GFR α : GDNF family receptor α , MEK: mitogen-activated protein kinase kinase, NCAM: neural cell adhesion molecule, PTK: protein tyrosine kinase, RET: receptor tyrosine kinase, VEGF: vascular endothelial growth factor

さらに興味深いことに、気分障害患者の死後脳を用いた研究から、前大脳皮質でのグリアと神経細胞数の低下 (Öngür et al, 1998; Rajkowska et al, 1999)、扁桃体におけるオリゴデンドロサイトの減少 (Hamidi et al, 2004) などが報告されている。また、前大脳皮質においてアストロサイトのマーカーである glial fibrillary acidic protein の低下が、若年齢で気分障害を発症した患者にみられるとの報告 (Si et al, 2004) など、気分障害とグリアに関連する多数の報告がなされている。このようなグリアにおける変化は、気分障害の原因なのか結果なのかは現在のところ不明であるが、近年グリアが脳の高次機能に積極的に関与している可能性が高いと推測されていること (Fields and Stevens-Graham, 2002)、またグリアは神経栄養因子・成長因子の産生細胞であることから (Darlington, 2005)、われわれはグリア由来の神経栄養因子である GDNF に着目して研究を行っている。

I. グリア細胞株由来神経栄養因子 (GDNF) とは

GDNF は、1993 年に中脳ドパミン作動性神経の生存を強力に増強する神経栄養因子として、グリア細胞株 B49 の培養上清から精製された (Lin et al, 1993)。現在まで、GDNF と相同性を有する GDNF ファミリーメンバーが 3 つ同定されており、それぞれ Neurturin, Artemin, Persephin と命名されている (Airaksinen and Saarma, 2002)。一方、GDNF ファミリーの受容体は、receptor tyrosine kinase (RET) と GDNF family receptor α (GFR α) の受容体複合体により構成され (Airaksinen and Saarma, 2002)、最近、neural cell adhesion molecule (NCAM) も GFR α と複合体を形成して GDNF のシグナルを伝達する受容体であることが報告された (Paratcha et al, 2003)。GDNF はグリアのみでなく神経においても発現が確認されており (Schaar et al, 1993)、成熟個体において、海馬、線条体、大脳皮質、後脳、後腎間葉、筋肉、卵巣など中枢から末梢組織まで幅広い発現が確認されている (Golden et al, 1998, 1999)。幼少期の豊かな環境により増加するラット海馬の神経新生に対し、GDNF の増加も相関することが報告されている (Young et al, 1999)。また、GDNF は成体ラットの海馬と黒質において progenitor cell の増殖をうながし (Chen et al, 2005)、海馬におけるシナプスの形成も促進

することから (Ledda et al, 2007)、記憶や学習において重要な役割を果たす可能性が示唆されている。GDNF ノックアウトマウスは生後まもなく死亡するため (Airaksinen and Saarma, 2002)、GDNF ヘテロノックアウトマウスを用いた行動薬理学的研究から、内因性 GDNF は認知機能に重要な役割を果たすという結果が報告されている (Gerlai et al, 2001)。さらに、空間学習記憶障害がみられる老齢ラットにおいて、海馬のアストロサイト特異的に GDNF を過剰発現させると、アストロサイトからの GDNF 分泌が増加することで、神経機能が高まり、アセチルコリン、ドパミン、セロトニンの合成が増加し、認知機能が改善されたとの報告がある (Pertusa et al, 2007)。薬物依存の形成に重要な中脳の腹側被蓋野に GDNF を投与すると、コカインやモルヒネの慢性投与でみられる神経化学的な変化が抑制されるとともに、コカインによる報酬効果の形成に対しても抑制作用を示すことが報告されている (Messer et al, 2000)。また GDNF ヘテロノックアウトマウスは、メタンフェタミン自己投与および探索行動が増加し、薬物による再燃・再発行動に対して脆弱性を示すことが報告されている (Yan et al, 2007)。したがって、GDNF は神経系の発達だけでなく高次脳機能の可塑性に重要な役割を果たしていると考えられる (Table 1)。実際に、GDNF ファミリーリガンド (Neurturin など) はパーキンソン病や筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患、慢性疼痛の治療薬として海外で積極的に臨床試験がなされている。特に近年ではウイルスベクターを用いた遺伝子治療が開発され投与方法も改良されてきていることから、他の神経栄養因子と比較して臨床応用が進んでいる (Table 2; Besselov and Saarma, 2007)。また、Ibogaine がアルコール依存を抑制する作用に腹側被蓋野における GDNF の増加が直接関連していることが報告され (He et al, 2005)、GDNF 誘導剤である疎水性ジペプチド Leu-Ile は一旦形成されたメタンフェタミンによる報酬効果と過感受性を抑制し、メタンフェタミンの探索行動の再発・再燃においても抑制効果を示すことから、新規治療薬になりうる可能性が示唆されている (Niwa et al, 2007)。したがって、GDNF ファミリーリガンドやそれらの発現を誘導する化合物の開発は、将来的に薬物依存や精神疾患の治療への応用に最も近い位置にいると考えられる。

Table 1 The multiple function of GDNF in the central nervous system

| |
|---|
| Increase of neurogenesis and gliogenesis (Chen et al, 2005; Kobayashi et al, 2006) |
| Increase of synaptogenesis (Ledda et al, 2007) |
| Environmental enrichment, which associates with improvement of learning and memory, increases GDNF expression (Young et al, 1999) |
| Improvement of cognitive deficits by increasing production of monoamines (Pertusa et al, 2007) |
| Impaired cognitive ability in GDNF heterozygous mice (Gerlai et al, 2001) |
| Improvement of alcoholism and drug addiction in animal model (Messer et al, 2000; He et al, 2005; Yan et al, 2007) |

Table 2 The therapeutic potentials of GDNF family ligands

| | |
|---------------------------------------|---|
| Animal study (Rat / Mouse) | GDNF: Parkinson's disease (Chen et al, 2007), Amyotrophic lateral sclerosis (Henderson et al, 1994; Sagot et al, 1996), Drug addiction (Messer et al, 2000; Yan et al, 2007), Alcoholism (He et al, 2005), Stroke (Kitagawa et al, 1998), Spinal cord injury (Li et al, 1995), Huntington's disease (McBride et al, 2006) Neurturin: Parkinson's disease (Ye et al, 2007), Amyotrophic lateral sclerosis (Garcès et al, 2001), Alzheimer's diseases (Golden et al, 2003) Artemin: Chronic pain (Gardell et al, 2003) Persephin: Parkinson's disease (Åkerud et al, 2002), Stroke (Tomac et al, 2002) |
| Animal study (Monkey) | GDNF: Parkinson's disease (Gash et al, 1996; Kordower et al, 2000; Grondin et al, 2002) |
| Clinical study (Human) | GDNF: Parkinson's disease (Gill et al, 2003; Love et al, 2005; Patel et al, 2005; Slevin et al, 2005; Chebroly et al, 2006; Lang et al, 2006) Neurturin: Parkinson's disease (Ceregen Inc, clinical trial) |

II. 気分障害と GDNF

気分障害と神経栄養因子との関連性は、BDNF に関しては臨床および基礎研究の両方から報告されている。最近では BDNF のみではなく、bFGF や VEGF などに関する報告もなされ、複数の神経栄養因子・成長因子システムが気分障害の病態および治療の中間表現系として関与している可能性が示唆されている (Evans et al, 2004; Warner-Schmidt and Duman, 2007)。しかしながら、GDNF の気分障害における臨床的検討はほとんどなされていない。われわれは、全血中の GDNF を enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法にて測定したところ、ほぼ寛解中の気分障害患者群 (56 名) において健常者群 (56 名) と比べて血液中の GDNF 量が有意に低下していた (Takebayashi et al, 2006)。全血中の GDNF 低下は、うつ病群でも躁うつ病群でもみられた。一方、Rosa らは血清中の GDNF をウェスタン法にて検出し、躁病およびうつ病の急性エピソード中の患者群では健常者群と比べて GDNF が増加していることを報告している (Rosa et al, 2006)。また、うつ病患者の脳脊髄液中の GDNF は、ELISA 法では検出感度以下であったと報告されている (Blasko et al, 2006)。これらの結果から、気分障害の素因あるいは状態態と血液中 GDNF 量は関連する可能性はあると考えられる。血液中の GDNF の由来や動態 (他のタンパク質との結合など) は未解明な部分が多く、脳内 GDNF 濃度をどの程度反映しているかについても、患者死後脳における検討も含めて、今後明らかにする必要がある。

III. 抗うつ薬と GDNF

1. 抗うつ薬による GDNF 誘導作用

抗うつ薬と GDNF の関連性については、*in vitro* の系でいくつか検討されている (Hisaka et al, 2001, 2007; Mercier et al, 2004)。われわれは、抗うつ薬が GDNF の産生に及ぼす影響についてラットグリア由来の C6 細胞とラットアストロサイトをを用いて検討を行ったところ、抗うつ薬

(三環系、四環系、選択的セロトニン再取り込み阻害薬) は、濃度と処置時間に依存して GDNF 遊離量を約 10 倍以上に増加した (Hisaka et al, 2001)。正常ヒトアストロサイトにおいても、三環系抗うつ薬は GDNF mRNA の発現を増加した (Hisaka et al, 2007)。GDNF 遊離増加作用は抗うつ薬以外の中枢神経作用薬 (抗精神病薬、抗不安薬、抗ヒスタミン薬) ではみられなかったことから、本効果は抗うつ薬に特異的な作用であると考えられた。グリアから産生された GDNF が中脳のドーパミン神経に対して保護作用を示すとの報告がなされており (Chen et al, 2006)、グリアでみられる抗うつ薬による GDNF 産生増加は、グリアの増殖・分化あるいは神経の保護・伸長などに関連する可能性がある。長期のストレスをラットに負荷すると、海馬のアストロサイト数と細胞体の減少がみられ、抗うつ薬 (fluoxetine) の投与でアストロサイト数の減少が妨げられたとの報告がなされている (Czeh et al, 2006)。一方、ストレス脆弱性のモデルである幼少期の母子分離ラット群において、成熟後に急性の拘束ストレスを負荷したところ、コントロール群に比べ GDNF mRNA が有意に低下していたことから、GDNF の低下がストレス脆弱性の形成に関連する可能性が示唆されている (Kawano et al, in press)。長期ストレスによりラットでみられるアストロサイトの減少は、気分障害患者の死後脳でみられるグリアの減少と対応させると興味深い報告である。今後は、GDNF ヘテロノックアウトマウスを用いた抗うつ薬の効果の検討や GDNF を脳内投与した際の抗うつ効果の検討などが、GDNF と抗うつ作用との関係をより明らかにすると考えられる。

2. グリアにおける抗うつ薬による GDNF 産生メカニズム

抗うつ薬による GDNF の産生メカニズムに関しては、ヒトおよびラットアストロサイト、C6 細胞において抗うつ薬が急性に extracellular signal-regulated kinase (ERK) を活性化し、GDNF の産生が mitogen-activated protein kinase kinase (MEK) 阻害薬で抑制されることから、MEK/ERK が関与することが報告されている (Hisaka et

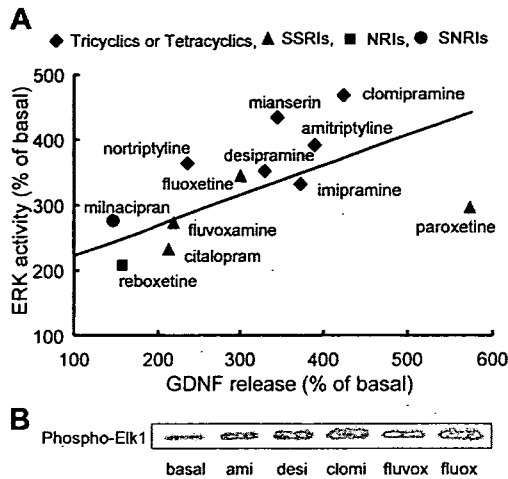


Fig. 1 Positive correlation between acute ERK activity and GDNF release induced by antidepressants. A: C6 cells were treated with 25 μ M of antidepressants for 5 min (ERK activity) or 48 h (GDNF release). ERK activity was measured by non-radioactive conventional immunoprecipitation/kinase assay, and GDNF release was measured by ELISA (Hisaoaka et al, 2007). The x-axis of the graph represents GDNF release and the y-axis represents ERK activity. GDNF release and ERK activity by individual antidepressants are expressed as the mean of the percentage compared with the basal group from three to five independent experiments. Pearson's correlation coefficient value was 0.628 ($P=0.022$, $Y=0.4627X+175.71$). B: Phosphorylated Elk-1, which indirectly shows ERK activity, was detected by western blotting, and a representative result is shown.

al, 2001, 2007; Mercier et al, 2004). われわれは数種類の抗うつ薬による ERK 活性と GDNF 遊離量を測定したところ、それらは有意な正の相関を示したため (Fig. 1), 抗うつ薬による GDNF 産生に急性の ERK 活性化が重要な役割を果たしていると考えた。興味深いことに、三環系・四環系抗うつ薬の方がモノアミン再取り込み阻害薬 (paroxetine を除く) より ERK の活性や GDNF 産生に対する効果が高い傾向がみられた。一方、モノアミン (セロトニン, ノルアドレナリン, ドパミン) のうちセロトニンのみが抗うつ薬と同様に GDNF 産生と ERK 活性を増加した (Hisaoaka et al, 2004, 2007)。しかしながら、抗うつ薬による ERK の活性化はセロトニン受容体アンタゴニストで抑制されず、C6 細胞には内因性のセロトニンは存在しないことから、抗うつ薬はセロトニン非依存性のメカニズムを介して ERK を活性化する可能性が考えられた。そこで、さまざまな細胞内情報伝達酵素阻害薬を用いて検討を行ったところ、protein tyrosine kinase (PTK) 阻害薬でのみ抗うつ薬による ERK の活性化と GDNF の産生は有意に抑制されたことから、グリアにおいて抗うつ薬はモノアミン非依存性の PTK と ERK の活性化を介して GDNF の産生を誘導すると考えられた (Hisaoaka et al, 2007)。セロトニンは、セロトニン 2A 受容体を介して GDNF の産生を

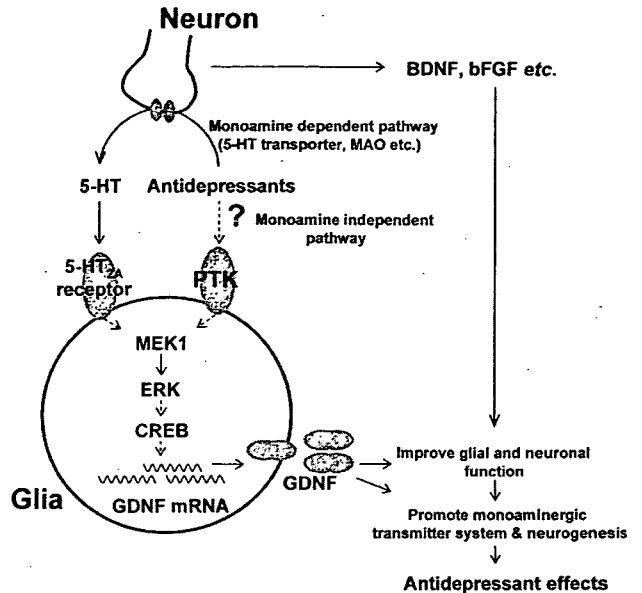


Fig. 2 Schematic illustration of hypothetical mechanisms of antidepressants and 5-HT-induced GDNF production in glial cells.

誘導することから、脳内において抗うつ薬はモノアミントランスポーターやモノアミノオキシダーゼを阻害し、シナプス間隙のセロトニンを増加する経路と、モノアミン非依存的に PTK と ERK を活性化させる経路の両方に作用して、GDNF の産生を増加する可能性が推測される (Fig. 2)。

VI. まとめ

抗うつ薬には BDNF だけでなく、本稿で紹介したような GDNF や、それ以外にも bFGF など複数の神経栄養因子・成長因子の発現を増加させる作用がある (Nibuya et al, 1995; Mallei et al, 2002; Warner-Schmidt and Duman, 2007)。抗うつ薬が複数の栄養因子・成長因子の発現を誘導することで、気分障害にともなう神経回路の障害を改善する可能性が推測される。しかも神経だけでなく、神経栄養因子・成長因子の産生細胞としての役割を担っているグリアに対しても抗うつ薬は作用することで、グリアを介して治療効果を発揮する可能性も考えられる。グリアをターゲットにした創薬はこれまでにない新しい治療法の開発につながる可能性がある。本稿で示したようなグリアにおける抗うつ薬の GDNF 産生メカニズムをさらに解明し、モノアミン非依存性の PTK および ERK 活性化のターゲット分子を明らかにすることは、将来的には新しい作用機序を持つ抗うつ薬の開発の手がかりとなることが期待される。

文献

Airaksinen, M. S. and Saarma, M. (2002) The GDNF family: Signaling biological functions and therapeutic value. *Nat Rev Neurosci*, 3: 383-394.

- Åkerud, P., Holm, P. C., Castelo-Branco, G., Sousa, K., Rodriguez, F. J. and Arenas, E. (2002) Persephin-overexpressing neural stem cells regulate the function of nigral dopaminergic neurons and prevent their degeneration in a model of Parkinson's disease. *Mol Cell Neurosci*, 21: 205-222.
- Anderson, M. F., Aberg, M. A., Nilsson, M. and Eriksson, P. S. (2002) Insulin-like growth factor-I and neurogenesis in the adult mammalian brain. *Brain Res Dev Brain Res*, 134: 115-122.
- Bespalov, M. M. and Saarna, M. (2007) GDNF family receptor complexes are emerging drug targets. *Trends Pharmacol Sci*, 28: 68-74.
- Blasko, I., Lederer, W., Oberbauer, H., Walch, T., Kemmler, G., Hinterhuber, H., Marksteiner, J. and Humpel, C. (2006) Measurement of thirteen biological markers in CSF of patients with Alzheimer's disease and other dementias. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 21: 9-15.
- Cao, L., Jiao, X., Zuzga, D. S., Liu, Y., Fong, D. M., Young, D. and Doring, M. J. (2004) VEGF links hippocampal activity with neurogenesis, learning and memory. *Nat Genet*, 36: 827-835.
- Chebroule, H., Slevin, J. T., Gash, D. A., Gerhardt, G. A., Young, B., Gicén, C. A. and Smith, C. D. (2006) MRI volumetric and intensity analysis of the cerebellum in Parkinson's disease patients infused with glial-derived neurotrophic factor (GDNF). *Exp Neurol*, 198: 450-456.
- Chen, P. S., Peng, G. S., Li, G., Yang, S., Wu, X., Wang, C. C., Wilson, B., Lü, R. B., Gean, P. W., Chuang, D. M. and Hong, J. S. (2006) Valproate protects dopaminergic neurons in midbrain neuron/glia cultures by stimulating the release of neurotrophic factors from astrocytes. *Mol Psychiatry*, 11: 1116-1125.
- Chen, Y., Ai, Y., Slevin, J. R., Maley, B. E. and Gash, D. M. (2005) Progenitor proliferation in the adult hippocampus and substantia nigra induced by glial cell line-derived neurotrophic factor. *Exp Neurol*, 196: 87-95.
- Chen, Y. H., Harvey, B. K., Hoffman, A. F., Wang, Y., Chiang, Y. H. and Lupica, C. R. (2007) MPTP-induced deficits in striatal synaptic plasticity are prevented by glial cell line-derived neurotrophic factor expressed via an adeno-associated viral vector. *FASEB J*, in press.
- Czéh, B., Simon, M., Schmelting, B., Hiemke, C. and Fuchs, E. (2006) Astroglial plasticity in the hippocampus is affected by chronic psychosocial stress and concomitant fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology*, 31: 1616-1626.
- Darlington, C. L. (2005) Astrocytes as targets for neuroprotective drugs. *Curr Opin Investig Drugs*, 6: 700-703.
- Duman, R. S. (2004) Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. *Neuromolecular Med*, 5: 11-25.
- Evans, S. J., Choudary, P. V., Neal, C. R., Li, J. Z., Vawter, M. P., Tomita, H., Lopez, J. F., Thompson, R. C., Meng, F., Stead, J. D., Walsh, D. M., Myers, R. M., Bunney, W. E., Watson, S. J., Jones, E. G. and Akil, H. (2004) Dysregulation of the fibroblast growth factor system in major depression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101: 15506-15511.
- Fields, R. D. and Stevens-Graham, B. (2002) New insights into neuron-glia communication. *Science*, 298: 556-562.
- Gardell, L. R., Wang, R., Ehrenfels, C., Ossipov, M. H., Rossomando, A. J., Miller, S., Buckley, C., Cai, A. K., Tse, A., Foley, S. F., Gong, B., Walus, L., Carmillo, P., Worley, D., Huang, C., Engber, T., Pepinsky, B., Caté, R. L., Vanderah, T. W., Lai, J., Sah, D. W. and Porreca, F. (2003) Multiple actions of systemic artemin in experimental neuropathy. *Nat Med*, 9: 1383-1389.
- Garcès, A., Livet, J., Grillet, N., Henderson, C. E. and Delapeyrière, O. (2001) Responsiveness to neurturin of subpopulations of embryonic rat spinal motoneuron does not correlate with expression of GFR alpha 1 or GFR alpha 2. *Dev Dyn*, 220: 189-197.
- Gash, D. M., Zhang, Z., Ovadia, A., Cass, W. A., Yi, A., Simmerman, L., Russell, D., Martin, D., Lapchak, P. A., Collins, F., Hoffer, B. J. and Gerhardt, G. A. (1996) Functional recovery in parkinsonian monkeys treated with GDNF. *Nature*, 380: 252-255.
- Gerlai, R., McNamara, A., Choi-Lundberg, D. L., Armanini, M., Ross, J., Powell-Braxton, L. and Phillips, H. S. (2001) Impaired water maze learning performance without altered dopaminergic function in mice heterozygous for the GDNF mutation. *Eur J Neurosci*, 14: 1153-1163.
- Gill, S. S., Paterl, N. K., Hotton, G. R., O'Sullivan, K., McCarter, R., Bunnage, M., Brooks, D. J., Svendsen, C. N. and Heywood, P. (2003) Direct brain infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson disease. *Nat Med*, 9: 589-595.
- Golden, J. P., Baloh, R. H., Kotzbauer, P. T., Lampe, P. A., Osborne, P. A., Milbrandt, J. and Johnson, E. M. (1998) Expression of neurturin, GDNF and their receptors in the adult mouse CNS. *J Comp Neurol*, 398: 139-150.
- Golden, J. P., DeMaro, J. A., Osborne, P. A., Milbrandt, J. and Johnson, E. M. (1999) Expression of neurturin, GDNF and GDNF family-receptor mRNA in the developing and mature mouse. *Exp Neurol*, 158: 504-528.
- Golden, J. P., Milbrandt, J. and Johnson, E. M. (2003) Neurturin and persephin promote the survival of embryonic basal forebrain cholinergic neurons in vitro. *Exp Neurol*, 184: 447-455.
- Grondin, R., Zhang, Z., Yi, A., Cass, W. A., Maswood, N., Andersen, A. H., Elsberry, D. D., Klein, M. C., Gerhardt, G. A. and Gash, D. M. (2002) Chronic, controlled GDNF infusion promotes structural and functional recovery in advanced parkinsonian monkeys. *Brain*, 125: 2191-2201.
- Hamidi, M., Derevets, W. C. and Price, J. L. (2004) Glial reduction in amygdala in major depressive disorder is due to oligodendrocytes. *Biol Psychiatry*, 55: 563-569.
- He, D. Y., McGough, N. N., Ravindranathan, A., Jeanblanc, J., Logrip, M. L., Phamluong, K., Janak, P. H. and Ron, D. (2005) Glial cell line-derived neurotrophic factor mediates the desirable actions of the anti-addiction drug ibogaine against alcohol consumption. *J Neurosci*, 25: 619-628.
- Henderson, C. E., Phillips, H. S., Pollock, R. A., Davies, A. M., Lemeulle, C., Armanini, M., Simmons, L., Moffet, B., Vandlen, R. A. and Simpson, L. C. (1994) GDNF: A potent survival factor for motoneurons present in peripheral nerve and muscle. *Science*, 266: 1062-1064.
- Hisaoka, K., Nishida, A., Koda, T., Miyata, M., Zensho, H., Morinobu, S., Ohta, M. and Yamawaki, S. (2001) Antidepressant drug treatments induce glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) synthesis and release in rat C6 glioblastoma cells. *J Neurochem*, 79: 25-34.
- Hisaoka, K., Nishida, A., Takebayashi, M., Koda, T., Yamawaki, S. and Nakata, Y. (2004) Serotonin increases glial cell line-derived neurotrophic factor release in C6 glioblastoma cells. *Brain Res*, 1002: 167-170.
- Hisaoka, K., Takebayashi, M., Tsuchioka, M., Maeda, N., Nakata, Y. and Yamawaki, S. (2007) 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.
- Kawano, K., Morinobu, S., Sawada, T., Tsuji, S., Hisaoka, K., Takebayashi, M., Kozuru, T. and Yamawaki, S. Neonatal isolation reduces induction of NGF mRNA and decreases GDNF mRNA in the hippocampus of rodents subsequently subjected to immobilization stress during adulthood. *Synapse*, in press.
- Kitagawa, H., Hayashi, T., Mitsumoto, Y., Koga, N., Itoyama, Y. and Abe, K. (1998) Reduction of ischemic brain injury by topical application of glial cell line-derived neurotrophic factor after permanent middle cerebral artery occlusion in rat. *Stroke*, 29: 1417-1422.
- Kobayashi, T., Ahlenius, H., Thored, P., Kobayashi, R., Kokaia, Z. and Lindvall, O. (2006) Intracerebral infusion of glial cell line-derived

- neurotrophic factor promotes striatal neurogenesis after stroke in adult rats. *Stroke*, 37: 2361-2367.
- Kordower, J. H., Emborg, M. E., Bloch, J., Ma, S. Y., Chu, Y., Leventhal, L., McBride, J., Chan, E. Y., Palfi, S., Roitberg, B. Z., Brown, W. D., Holden, J. E., Pyzalski, R., Taylor, M. D., Carvey, P., Ling, Z., Trono, D., Hantraye, P., Deglon, N. and Aebischer, P. (2000) Neurodegeneration prevented by lentiviral vector delivery of GDNF in primate models of Parkinson's disease. *Science*, 290: 767-773.
- Lang, A. E., Gill, S., Patel, N. K., Lozano, A., Nutt, J. G., Penn, R., Brooks, D. J., Hottton, G., Moro, E., Heywood, P., Brodsky, M. A., Burchiel, K., Kelly, P., Dalvi, A., Scott, B., Stacy, M., Turner, D., Wooten, V. G., Elias, W. J., Laws, E. R., Dhawan, V., Stoessl, A. J., Matcham, J., Coffey, R. J. and Traub, M. (2006) Randomized controlled trial of intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor infusion in Parkinson disease. *Ann Neurol*, 59: 459-466.
- Ledda, F., Paratcha, G., Sandoval-Guzmán, T. and Ibáñez, C. F. (2007) GDNF and GFR α 1 promote formation of neuronal synapses by ligand-induced cell adhesion. *Nat Neurosci*, 10: 293-300.
- Li, L., Wu, W., Lin, L. F., Lei, M., Oppenheim, R. W. and Houenou, L. J. (1995) Rescue of adult mouse motoneurons from injury-induced cell death by glial cell line-derived neurotrophic factor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 92: 9771-9775.
- Lin, L. F., Doherty, D. H., Lile, J. D., Bektesh, S. and Collins, F. (1993) GDNF: A glial cell line-derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons. *Science*, 260: 1130-1132.
- Love, S., Plaha, P., Patel, N. K., Hottton, G. R., Brooks, D. J. and Gill, S. S. (2005) Glial cell line-derived neurotrophic factor induces neuronal sprouting in human brain. *Nat Med*, 11: 703-704.
- Mallei, A., Shi, B. and Mochetti, I. (2002) Antidepressant treatment induce the expression of basic fibroblast growth factor in cortical and hippocampal neurons. *Mol Pharmacol*, 61: 1017-1024.
- McBride, J. L., Ramaswamy, S., Gasmí, M., Bartus, R. T., Herzog, C. D., Barndon, E. P., Zhou, L., Pitzer, M. R., Berry-Kravis, E. M. and Kordower, J. H. (2006) Viral delivery of glial cell line-derived neurotrophic factor improves behavior and protects striatal neurons in a mouse model of Huntington's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103: 9345-9350.
- Mercier, G., Lennon, A. M., Renouf, B., Dessouroux, A., Ramaguè, M., Courtin, F. and Pierre, M. (2004) MAP kinase activation by fluoxetine and its relation to gene expression in cultured rat astrocytes. *J Mol Neurosci*, 24: 207-216.
- Messer, C. J., Eisch, A. J., Carlezon, W. A., Whisler, K., Shen, L., Wolf, D. H., Westphal, H., Collins, F., Russell, D. S. and Nestler, E. J. (2000) Role for GDNF in biochemical and behavioral adaptations to drugs of abuse. *Neuron*, 26: 247-257.
- Nibuya, M., Morinobu, S. and Duman, R. S. (1995) Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatment. *J Neurosci*, 15: 7539-7547.
- Niwa, M., Nitta, A., Yamada, Y., Nakajima, A., Saito, K., Seishima, M., Shen, L., Noda, Y., Furukawa, S. and Nabeshima, T. (2007) An inducer for glial cell line-derived neurotrophic factor and tumor necrosis factor- α protects against methamphetamine-induced rewarding effects and sensitization. *Biol Psychiatry*, 61: 890-901.
- Öngür, D., Drevets, C. W. and Price, J. L. (1998) Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95: 13290-13295.
- Paratcha, G., Ledda, F. and Ibáñez, C. F. (2003) The neural cell adhesion molecule NCAM is an alternative signaling receptor for GDNF family ligands. *Cell*, 113: 867-879.
- Patel, N. K., Bunnage, M., Plaha, P., Svendsen, C. N., Heywood, P. and Gill, S. S. (2005) Intraputamenal infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor in PD: A two-year outcome study. *Ann Neurol*, 57: 298-302.
- Pertusa, M., Matas-García, S., Mammeri, H., Adell, A., Rodrigo, T., Mallet, J., Cristófol, R., Sarkis, C. and Sanfeliu, C. (2007) Expression of GDNF transgene in astrocytes improves cognitive deficits in aged rats. *Neurobiol Aging*, in press.
- Rajkowska, G., Miguel-Hidalgo, J. J., Wei, J., Dilley, G., Pittman, S. D., Meltzer, H. Y., Overholser, J. C., Roth, B. L. and Stockmeier, C. A. (1999) Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry*, 45: 1085-1098.
- Rosa, A. R., Frey, B. N., Andrezza, A. C., Cresér, K. M., Cunha, A. B. M., Quevedo, J., Santin, A., Gottfried, C., Gonçalves, C. A., Vieta, E. and Kapczinski, F. (2006) Increased serum glial cell line-derived neurotrophic factor immunoreactivity during manic and depressive episodes in individuals with bipolar disorder. *Neurosci Lett*, 407: 146-150.
- Saarma, M. and Sariola, H. (1999) Other neurotrophic factors: Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF). *Microsc Res Tech*, 45: 292-302.
- Sagot, Y., Tan, S. A., Hammang, J. P., Aebischer, P. and Kato, A. C. (1996) GDNF slows loss of motoneurons but not axonal degeneration or premature death of pmn/pmn mice. *J Neurosci*, 16: 2335-2341.
- Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., Surget, A., Battaglia, F., Dulawa, S., Weisstaub, N., Lee, J., Duman, R., Arancio, O., Belzung, C. and Hen, R. (2003) Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*, 301: 805-809.
- Schaar, D. G., Sieber, B. A., Dreyfus, C. F. and Black, I. B. (1993) Regional and cell-specific expression of GDNF in rat brain. *Exp Neurol*, 124: 368-371.
- Si, X., Hidalgo-Miguel, J. J., O'Dwyer, G., Stockmeier, C. A. and Rajkowska, G. (2004) Age dependent reductions in the level of glial fibrillary acidic protein in the prefrontal cortex in major depression. *Neuropsychopharmacology*, 9: 2088-2096.
- Slevin, J. T., Gerhardt, G. A., Smith, C. D., Gash, D. M., Kryscio, R. and Young, B. (2005) Improvement of bilateral motor functions in patients with Parkinson disease through the unilateral intraputamenal infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor. *J Neurosurg*, 102: 216-222.
- Takebayashi, M., Hisaoka, K., Nishida, A., Tsuchioka, M., Miyoshi, I., Kozuru, T., Hikasa, S., Okamoto, Y., Shinno, H., Morinobu, S. and Yamawaki, S. (2006) Decreased levels of whole blood glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in remitted patients with mood disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*, 9: 607-612.
- Tomac, A. C., Agulnick, A. D., Haughey, N., Chang, C. F., Zhang, Y., Bäckman, C., Morales, M., Mattson, M. P., Wang, Y., Westphal, H., Hoffer, B. J. (2002) Effects of cerebral ischemia in mice deficient in Persephin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99: 9521-9526.
- Warner-Schmidt, J. L. and Duman, R. S. (2007) VEGF is an essential mediator of the neurogenic and behavioral actions of antidepressant. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104: 4647-4652.
- Yan, Y., Yamada, K., Niwa, M., Nagai, T., Nitta, A. and Nabeshima, T. (2007) Enduring vulnerability to reinstatement of methamphetamine-seeking behavior in glial cell line-derived neurotrophic factor mutant mice. *FASEB J*, 21: 1994-2004.
- Ye, M., Wang, X. J., Zhang, Y. H., Lu, G. Q., Liang, L., Xu, J. Y. and Chen, S. D. (2007) Transplantation of bone marrow stromal cells containing the neurturin gene in rat model of Parkinson's disease. *Brain Res*, 1142: 206-216.
- Yoshimura, S., Takagi, Y., Harada, J., Teramoto, T., Thomas, S. S., Waerber, C., Bakowska, J. C., Breakefield, X. O. and Moskowitz, M. A. (2001) FGF-2 regulation of neurogenesis in adult hippocampus after brain injury. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98: 5874-5879.
- Young, D., Lawlor, P. A., Leone, P., Dragunow, M. and During, M. J. (1999) Environmental enrichment inhibits spontaneous apoptosis, prevents seizures and is neuroprotective. *Nat Med*, 5: 448-453.

Abstract: Kazue HISAOKA*¹ and Minoru TAKEBAYASHI*^{1,2} (*¹Institute of Clinical Research and *²Department of Psychiatry, National Hospital Organization Kure Medical Center and Chugoku Cancer Center, 3-1 Aoyama, Kure, 737-0023 Japan) *Glia as targets for antidepressants: An involvement in glial cell line-derived neurotrophic factor.* Jpn. J. Neuropsychopharmacol., 27: 173-179 (2007).

Recently, clinical and animal studies have shown that neuronal and glial plasticity are important for the therapeutic action of antidepressants. Thus, it has been suggested that neurotrophic factors or growth factors, which are potent regulators for neuronal and glial plasticity, might be involved in the effect of antidepressants. Post-mortem studies provide evidence for glial reduction in different brain areas in mood disorders. Therefore, we focused on glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in mood disorders, because GDNF plays an important role in neurogenesis and high-ordered brain function, such as learning and memory. GDNF family ligands have shown promise of efficacy for neurodegenerative disorders such as Parkinson's disease, suggesting that GDNF family ligands exist in the closest position to clinical development for treatment of diseases of the central nervous system. We reported that total GDNF levels in whole blood in patients with mood disorders were significantly lower than those in healthy control subjects (Takebayashi et al, 2006), and antidepressants increased GDNF production through monoamine-independent activation of protein tyrosine kinase (PTK) and extracellular signal-regulated kinase (ERK) in glial cells (Hisaoka et al, 2007). Clarifying the monoamine-independent novel target of antidepressants in glia might contribute to the development of more efficient therapeutics for depression.

Key words: GDNF, Antidepressant, Serotonin, ERK, Glia

(Reprint requests should be sent to M. Takebayashi)

特集：第28回日本生物学的精神医学会シンポジウム(1)

35-43

シンポジウム：うつ病慢性化・難治化神経機構

難治性うつ病に対するドパミン関連薬剤の効果と安全性

井上 猛¹⁾，北市 雄士¹⁾，田中 輝明¹⁾，中川 伸¹⁾
久住 一郎²⁾，増井 拓哉²⁾，廣田 正志²⁾，小山 司²⁾**Key words** : treatment-resistant depression, refractory depression, dopamine receptor agonist, long-term follow-up, bipolarity

1. はじめに

作用機序の異なる2種類以上の抗うつ薬を十分な量、十分期間用いたのにもかかわらず、十分に改善しないうつ病は抗うつ薬に治療抵抗性のうつ病（あるいは難治性うつ病）と呼ばれ、症状と機能低下が長期に持続するため臨床的には大きな問題である^{14) 20)}。厳密にいうと、モノアミン酸化酵素阻害薬（MAO阻害薬）や電気けいれん療法（ECT）も含めたさまざまなうつ病治療に非反応であるうつ病患者を難治性うつ病というべきである²⁰⁾。しかし、そのような症例は少なく、さらに第一～第三選択の抗うつ薬に治療抵抗性のうつ病の治療が目下の精神医学的課題であることから、「SSRI, SNRI, 三環系・四環系抗うつ薬に治療抵抗性うつ病」（あるいは「モノアミン再取り込み阻害作用を有する抗うつ薬に治療抵抗性のうつ病」）を難治性うつ病として研究が行われてきた。このような背景のもと、（抗うつ薬に）難治性うつ病の治療・病態についての臨床研究が多数行わ

れてきた²¹⁾。我々はこれまで難治性うつ病に対するドパミン・アゴニストの効果を論文として発表してきた^{13) 20)}。さらに最近長期経過観察に基づいて難治性うつ病の診断・治療について調査した¹⁸⁾。本稿では難治性うつ病に対するドパミン・アゴニストの効果についてのこれまでの研究を紹介し、さらに、難治性うつ病の長期転帰調査におけるドパミン・アゴニストの効果、ドパミン・アゴニストへの治療反応性の予測因子について当教室の研究を紹介する。なお、本稿では「抗うつ薬に難治性うつ病」を「難治性うつ病」と略称する。

2. 難治性うつ病に対する
さまざまな治療の効果

作用機序の異なる2種類以上の抗うつ薬による十分な治療で十分に改善しないうつ病症例（すなわち中等症の症状が残存する、あるいは明らかなくうつ症状が続いている）を、本来は難治性うつ病とすべきであるが^{14) 20)}、このような定義に基づいて難治性うつ病の頻度を調査した研究は意外なこ

Clinical efficacy and safety of dopamine-related drugs for the treatment of refractory depression

1) 北海道大学大学院医学研究科神経機能学講座精神医学分野〔〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目〕Takeshi Inoue, Yuji Kitaichi, Teruaki Tanaka, Shin Nakagawa, Ichiro Kusumi, Takuya Masui, Tsukasa Koyama : Department of Psychiatry, Neural Function, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Kita 15, Nishi 7, Kita-ku, Sapporo 060-8638, Japan

2) 国立病院機構帯広病院精神神経科 Masashi Hirota : Department of Psychiatry and Neurology National Hospital Organization Obihiro Hospital

【井上 猛 E-mail : tinoue@med.hokudai.ac.jp】