



図3 うつ病の病的過程と治療過程のスキーマ(著者作成)

よって HPA 系の持続的機能亢進を生じ、BDNF の発現低下や機能異常を引き起こすと、海馬を含む脳の傷害をきたす。海馬は HPA 系のフィードバック機構を制御しているため、海馬の傷害は HPA 系の破綻を増強し、HPA 系のさらなる機能亢進という悪循環となる。そうした過程で脳が傷害されてうつ病を発症すると考えられる。一方、うつ病の治療過程では心身の休息とともに生物学的治療法として抗うつ薬療法や通電療法が行われる。休息によってストレスが減少すると HPA 系の機能亢進が軽減し、抗うつ薬や通電療法は BDNF の増加や機能増強を介して、海馬などが修復されるとうつ病が治癒する。うつ病は治療によって病前の機能に復するため、脳内の変化は可逆的であると考えられる。以上は非常に単純化したモデルであり、今後はこれに肉付けする作業、このモデルとは合致しないタイプのうつ病の特徴や治療法を明らかにしていく必要がある。

今後の BDNF 仮説に基づいた検討としてアポトーシスや神経ネットワークの減少に関与する p75 の役割に注目した検討やそれによる治療薬の開発研究が重要である¹⁶⁾。さらに、p75 に親和性が高い proBDNF は、スパイン退縮を引き起こすことが知られており¹⁷⁾、proBDNF から BDNF へのプロセッシングの障害がうつ病の病態発生や難治

化に関与する可能性について検討する必要がある。

文献

- 1) Numakawa, T. et al. : *Histol. Histopathol.*, 25 : 237-258, 2010.
- 2) Duman, R. S. et al. : *Biol. Psychiatry*, 59 : 1116-1127, 2006.
- 3) Fuchikami, M. et al. : *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 12 : 73-82, 2009.
- 4) Sen, S. et al. : *Biol. Psychiatry*, 64 : 527-532, 2008.
- 5) Venna, V.R. et al. : *Psychoneuroendocrinology*, 34 : 199-211, 2009.
- 6) Tsankova, N.M. et al. : *Nat Neurosci.*, 9 : 519-525, 2006.
- 7) Dwivedi, Y. et al. : *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 5 : 433-449, 2009.
- 8) Duman, R. S. et al. : *Mol. Psychiatry*, 1 : S29-S34, 2002.
- 9) Kumamaru, E. et al. : *Mol. Endocrinol.*, 22 : 546-558, 2008.
- 10) Numakawa, T. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 106 : 647-652, 2009.
- 11) Yagasaki, Y. et al. : *J. Biol. Chem.*, 281 : 12941-12949, 2006.
- 12) Egan, M. F. et al. : *Cell*, 112 : 257-269, 2003.
- 13) Verhagen, M. et al. : *Mol. Psychiatry*, 15(3) : 260-271, 2010.
- 14) Okada, T. et al. : *Mol. Psychiatry*, 1 : S29-S34, 2002.
- 15) Kunugi, H. et al. : *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.*, 129B : 44-46, 2004.
- 16) Fujii, T. et al. : *Curr. Mol. Pharmacol.*, 2 : 70-76, 2009.
- 17) Koshimizu, H. et al. : *Mol. Brain*, 2 : 27, 2009.

