

特集 1 レジリエンスの本体に迫る

3. うつ治療標的としての海馬神経の機能調節と治療抵抗性の要因探索

瀬木 (西田) 恵里*

抄録：海馬はうつ病の治療標的として重要であり，外界からのさまざまな刺激に対して反応性が高い脳部位である。電気けいれん療法は，難治性うつ病患者に適応され，治療反応性が良いことが知られているがその作用機序は未だ不明な点が多い。筆者らは電気けいれん療法モデルである電気けいれん刺激を用いて，海馬での応答性について着目し，歯状回の成熟神経の“脱成熟”様の機能変化と神経新生の促進メカニズムを明らかにしてきた。またうつ治療抵抗性のモデルを用いて，海馬における治療抵抗性にかかわる因子について，神経成長シグナルやドーパミン系シグナルをその候補として見いだした。これら知見から，海馬歯状回神経の表現系変化に伴う刺激応答性の促進が，うつ病からの回復に重要であると考えられる。

日本生物学的精神医学会誌 32 (4) : 170-173, 2021

Key words : depression, hippocampus, dentate gyrus, mature neuron, treatment resistant depression

はじめに

海馬は，学習・記憶のみならず，うつ病や統合失調症をはじめとする精神疾患との関連も示唆されている脳領域である¹³⁾。電気けいれん療法は，1930年代よりさまざまな精神疾患治療に用いられており，現在においても難治性うつ病患者に適応され，治療反応性が良いことが知られている⁹⁾。電気けいれん様の刺激は，海馬の成熟神経の活性化，成長因子を含むさまざまな遺伝子の発現変化，成体海馬歯状回での神経新生を促進させることが知られており，これら変化が抗うつ様行動に寄与していることが示唆されている^{8, 10, 11, 12)}。しかしながら，電気けいれん刺激がどのように歯状回の成熟神経の機能や表現系を変化させているか，抗うつ薬であるセロトニン選択性再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI) 投与による機能変化との類似性⁶⁾，さらには神経新生の各ステップにおける効果については不明な点が多かった。

また，うつ治療に対して抵抗性を示す難治性うつ病患者の存在は大きな問題である¹⁾が，治療抵抗性の要因については不明な点が多いのが現状である。このような治療に対する感受性を制御する因子を探

索することは，難治性うつ病に対する新たな治療標的を見つけるうえでも重要である。

本稿では，まず電気けいれん刺激による海馬での応答性に着目し，歯状回の成熟神経の機能変化と神経新生への各ステップにおける効果について，筆者らの最近の知見を紹介する。さらに，うつ治療抵抗性のモデルを用いて，海馬における治療抵抗性にかかわる因子について紹介し，うつ病からの回復のための海馬の応答性としての“レジリエンス”について考察したい。

1. 海馬歯状回での電気けいれん刺激による成熟表現系の変化³⁾

まず筆者らは電気けいれん療法モデルとして，マウスに電気けいれん刺激を処置し，海馬歯状回顆粒細胞の神経成熟マーカーであるカルビンジンの発現変化を検討した。1回の電気けいれん刺激6時間後歯状回におけるカルビンジン遺伝子の発現は著明に減少していた。他の成熟マーカー (Tdo2, Dsp, Il1r1 遺伝子) も，繰り返しの電気けいれん刺激により同様に減少した。一方で，神経マーカーである NeuN 発現は電気けいれん刺激によって減少しな

Regulation of hippocampal neurons by antidepressant stimulation and exploration for factors contributing to antidepressant effects

* 東京理科大学 先進工学部 生命システム工学科 (〒125-8585 東京都葛飾区新宿 6-3-1) Eri Segi-Nishida : Department of Biological Science and Technology, Faculty of Advanced Engineering, Tokyo University of Science. 6-3-1 Nijuku, Katsushika-ku, Tokyo 125-8585, Japan

【瀬木 (西田) 恵里 E-mail : eri.segi.nishida@rs.tus.ac.jp】

かったため、非特異的な細胞ダメージによる可能性は低いものと考えられた。次に電気生理学的解析による機能的変化の解析を行った。繰り返しの電気けいれん刺激を行った後で、脳スライスを作成し、顆粒神経の電気生理的特徴を調べたところ、興奮性の増大と静止膜電位の上昇が認められ、未成熟神経に類似した変化が起きていることが示唆された。

次に顆粒細胞軸索から CA3 領域に投射するシナプス伝達機能を解析した。繰り返しの電気けいれん刺激によって、単回の刺激におけるシナプス伝達効率は変化しなかったが、プレシナプス側に由来する短期可塑性は有意に減少していた。この短期可塑性は神経成熟と共に増大することが知られており⁶⁾、電気けいれん刺激により、未成熟顆粒神経に類似した表現系へと変化することが明らかになった。

近年、抗うつ薬 SSRI の長期投与によってマウス海馬歯状回の成熟神経が未成熟様の状態へと変化する「脱成熟化」現象が報告されている⁹⁾。上記の解析から、歯状回の顆粒神経に対して、電気けいれん刺激は長期 SSRI 投与と同じような変化をもたらしていることが示唆された。そこで、繰り返し電気けいれん刺激マウス由来の歯状回と長期 SSRI 投与マウス由来の歯状回を用いて、網羅的遺伝子変化を比較したところ、両者の遺伝子発現変化は有意に正の相関を示した。また、遺伝子機能解析 (Gene Ontology 解析) から、両者の刺激・投与で共通で変化する遺伝子群では、神経発達にかかわる遺伝子が多数検出された。したがって、繰り返しの電気けいれん刺激は、長期 SSRI 投与と類似した変化を歯状回顆粒神経で引き起こしていることが示唆される。

2. 海馬歯状回での電気けいれん刺激による神経新生プロセスの変化¹²⁾

海馬歯状回では、生涯にわたり新たな神経が産生されることが知られており、神経新生とよばれる。学習や運動によって促進する一方で、ストレスや老化によって抑制することが報告され、外界からのさまざまな刺激に応答する¹³⁾。動物モデルを用いた検討から、SSRI 投与をはじめとする幅広い抗うつ治療により、海馬での神経新生を促進させることが知られており、抗うつ様効果の一部はこの海馬での神経新生プロセスが寄与することが示唆されている⁸⁾。電気けいれん刺激は、もっとも強力な神経新生を誘導する刺激として知られている¹⁰⁾。筆者らは、これまでに電気けいれん刺激が歯状回に存在す

る神経幹細胞の増殖を誘導できることを報告してきた¹¹⁾。しかしながら、神経新生には増殖のみならず、生存・分化・成熟の各ステップのプロセスが存在する。そこで、電気けいれん刺激によるこれら各ステップへの効果について検討を行った。まず、神経への分化について検討するため、神経前駆細胞/未成熟神経マーカーであるダブルコルチンと未成熟神経マーカーであるカルレチニンの免疫染色を行った。4 回の電気けいれん刺激ではダブルコルチン陽性細胞数の有意な増加は認められなかったが、樹状突起の伸長については有意な増加が認められた。一方、カルレチニン陽性細胞は 4 回の電気けいれん刺激でも増加し、未成熟神経への分化は 4 回の刺激で十分であることが示された。次に、新生細胞の生存について検討した。増殖した細胞をあらかじめラベルするため、電気けいれん刺激 1 週間前にチミジン誘導体であるブロモデオキシウリジン (bromodeoxyuridine : BrdU) を投与した。増殖後 14 日間での生存は電気けいれん刺激 4 回で変化がなかったものの、増殖後 28 日間での生存は 11 回の刺激で有意に増大した。したがって、細胞生存における電気けいれん刺激の効果は増殖後長期間の刺激が必要であると示唆された。またこの増殖後 28 日経過した新生細胞の分化について検討を行ったところ、神経マーカーである NeuN 陽性細胞の割合も増えており、生存の増加に加え、神経分化への増加も促進していた。

最後に神経の成熟における電気けいれん刺激への効果を検討した。新生細胞における神経成熟マーカーのカルビンジンの発現を調べたところ、増殖後 28 日の時点では電気けいれん刺激の効果は認められなかった。しかしながら、増殖後 49 日での新生細胞を検討したところ、増殖後 28 日から 48 日での 11 回電気けいれん刺激によって、カルビンジンの発現細胞の割合は有意に減少していた。これらの結果から、電気けいれん刺激は、神経への分化、生存率を増加させる一方で、神経の成熟のプロセスについては、少なくとも成熟マーカーの発現を減少させていることから、成熟を抑制させている可能性が示唆された。

以上から、電気けいれん刺激は、未成熟様の新生神経の増加とともに、前項の歯状回成熟神経の脱成熟用の変化を誘導し、海馬歯状回を未成熟優位な状態へと変化させている可能性が考えられる (図 1)。このような未成熟状態の維持は、神経の応答性/興奮性の増大をもたらすことが予想され、これらが抗うつ様行動の誘導に寄与するのかもしれない。

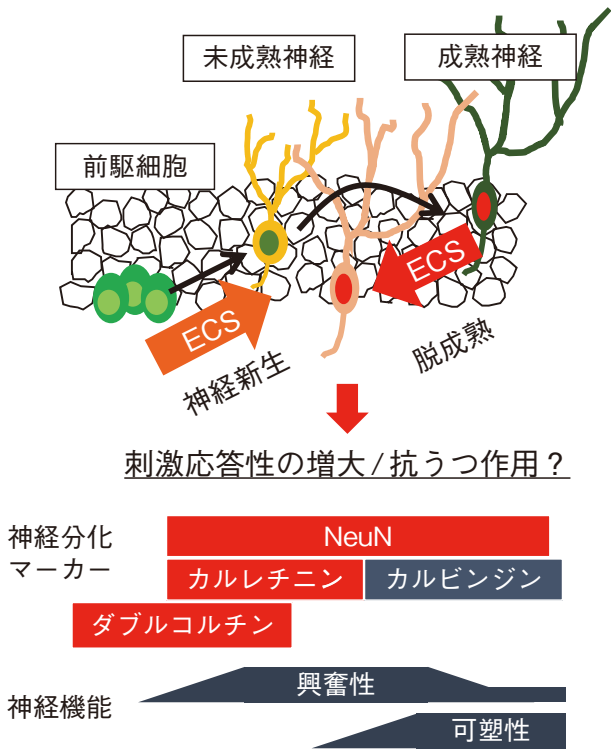


図1 電気けいれん刺激による海馬歯状回の神経機能変化
electroconvulsive shock (ECS) : 電気けいれん刺激

3. 難治性うつ治療モデルを用いた海馬での治療抵抗性の要因の探索^{6, 7)}

うつ病患者の約3割が治療に対して抵抗性を示しているとされているが、治療抵抗性の要因については不明な点が多い¹⁾。うつ治療抵抗性の動物モデルとして、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 長期投与が報告されている⁴⁾。このモデルでは三環系抗うつ薬の効果が認められない一方で、ドーパミン再取り込み阻害薬やニューロペプチド Y (NPY) の脳室内投与では抗うつ様効果が確認されることが知られている^{2, 5)}。筆者らは ACTH 長期投与マウスモデルでの電気けいれん刺激の作用と海馬における応答性を検討した。

ACTH (0.45 mg/kg) の皮下投与を 18 日間行ったところ、副腎の有意な重量増加が認められ、視床下部-下垂体-副腎皮質系の応答亢進が起きていることが示唆された。このとき、強制水泳試験では無動時間の増加は認められなかった。一方で、電気けいれん刺激を 11 回処置したときに認められる無動時間の減少は、ACTH 投与マウスでは認められなかった。すなわち、本 ACTH 投与マウスは電気けいれん刺激に対して治療抵抗性を示した。そこで、海馬における応答性の変化について、さらに検討を行った。11 回の電気けいれん刺激では神経栄養因

子 (brain-derived neurotrophic factor : BDNF), NPY, 1 型ドーパミン受容体 (D1 受容体) の有意な発現増加が認められるが、ACTH 投与マウスでは、電気けいれん刺激による発現増加が有意に減弱していた。これらから電気けいれん刺激による抗うつ様行動には、海馬でのドーパミン系シグナルの促進や神経成長因子である BDNF や NPY シグナルが重要であり、ACTH シグナルによる治療抵抗性の要因となっている可能性が示唆された。一方で、海馬歯状回における増殖細胞や初期神経分化マーカーであるダブルコルチン陽性細胞を評価したところ、ACTH 投与を行っても電気けいれん刺激による増加が認められたことから、電気けいれん刺激による海馬での初期の神経新生応答は ACTH 非依存的であることが示唆された。

まとめ

本稿では、電気けいれん刺激による海馬での応答性について着目し、歯状回の成熟神経の機能変化として、成熟分化マーカーの発現減少・興奮性の増加・可塑性減少といった“脱成熟”様の変化が起きることを示した。また、神経新生の各ステップについては、増殖・生存・神経分化への促進を誘導する一方で、成熟マーカーの発現抑制が認められ、応答性の高い未成熟様の神経が増加する可能性を示した。すなわち電気けいれん療法は、海馬への刺激応答性を促進することで強力な抗うつ効果をもたらしている可能性が考えられる。一方でうつ治療抵抗性のモデルを用いて、海馬における治療抵抗性にかかわる因子を探索し、神経成長シグナルやドーパミン系シグナルをその候補として見いだした。海馬神経の機能変化やそれによってもたらされる遺伝子発現変化がうつ病からの回復のための海馬の応答性に寄与している可能性がある。今後は、これら変化を誘導するのに必要なシグナルの同定を進めることで新たな抗うつ治療標的シグナルを明らかにしたい。

本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。また開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Akil H, Gordon J, Hen R, et al (2018) Treatment resistant depression : A multi-scale, systems biology approach. *Neurosci Biobehav Rev*, 84 : 272-288.
- 2) Antunes MS, Ruff JR, de Oliveira Espinosa D, et al (2015) Neuropeptide Y administration reverses tri-

- cyclic antidepressant treatment-resistant depression induced by ACTH in mice. *Horm Behav*, 73 : 56-63.
- 3) Imoto Y, Segi-Nishida E, Suzuki H, et al (2017) Rapid and stable changes in maturation-related phenotypes of the adult hippocampal neurons by electroconvulsive treatment. *Mol Brain*, 10 : 8.
- 4) Kitamura Y, Araki H and Gomita Y (2002) Influence of ACTH on the effects of imipramine, desipramine and lithium on duration of immobility of rats in the forced swim test. *Pharmacol Biochem Behav*, 71 : 63-69.
- 5) Kitamura Y, Yagi T, Kitagawa K, et al (2010) Effects of bupropion on the forced swim test and release of dopamine in the nucleus accumbens in ACTH-treated rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 382 : 151-158.
- 6) Kobayashi K, Ikeda Y, Sakai A, et al (2010) Reversal of hippocampal neuronal maturation by serotonergic antidepressants. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107 : 8434-8439.
- 7) Kobayashi Y and Segi-Nishida E (2019) Search for factors contributing to resistance to the electroconvulsive seizure treatment model using adrenocorticotrophic hormone-treated mice. *Pharmacol Biochem Behav*, 186 : 172767.
- 8) Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, et al (2000) Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci*, 20 : 9104-9110.
- 9) Pagnin D, de Queiroz V, Pini S, et al (2004) Efficacy of ECT in depression : a meta-analytic review. *J ECT*, 20 : 13-20.
- 10) Segi-Nishida E (2011) Exploration of new molecular mechanisms for antidepressant actions of electroconvulsive seizure. *Biol Pharm Bull*, 34 : 939-944.
- 11) Segi-Nishida E, Warner-Schmidt JL and Duman RS (2008) Electroconvulsive seizure and VEGF increase the proliferation of neural stem-like cells in rat hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105 : 11352-11357.
- 12) Ueno M, Sugimoto M, Ohtsubo K, et al (2019) The effect of electroconvulsive seizure on survival, neuronal differentiation, and expression of the maturation marker in the adult mouse hippocampus. *J Neurochem*, 149 : 488-498.
- 13) Warner-Schmidt JL and Duman RS (2006) Hippocampal neurogenesis : opposing effects of stress and antidepressant treatment. *Hippocampus*, 16 : 239-249.

ABSTRACT

Regulation of hippocampal neurons by antidepressant stimulation and exploration for factors contributing to antidepressant effects

Eri Segi-Nishida

Department of Biological Science and Technology, Faculty of Advanced Engineering, Tokyo University of Science

The hippocampus is a brain region that is highly responsive to various stimuli and an important therapeutic target for depression. Electroconvulsive therapy is a highly effective and fast-acting treatment for depression. However, its mechanism of action remains largely unclear. Using electroconvulsive stimulation (ECS) as a model of electroconvulsive therapy, we have focused on phenotypic changes in mature neurons of hippocampal dentate gyrus and cellular changes in neurogenesis in the dentate gyrus. In addition, using an antidepressant treatment resistant model, we suggested that impaired neuromodulation and monoaminergic signaling in the hippocampus are among factors contributing to antidepressant treatment resistance. These findings suggest that phenotypic changes in the hippocampal neurons induce changes in excitability and responsiveness, and these may be important for recovery from depression.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 32 (4) : 170-173, 2021)
