

特集 1 Beyond Hypothesis in Psychiatry : 仮説からの脱却のために我々ができること

3. うつ病の神経細胞新生仮説を再考する

朴 秀賢*

抄録：精神科でもっとも患者数が多いうつ病の診療では、有効率が不十分であるにもかかわらずモノアミン仮説に基づく抗うつ薬がまだ治療の主役であり、診断に有用なバイオマーカーがまだ存在せず誤診が多いのが現状である。したがって、モノアミン仮説に代わる新たな病態仮説に基づくうつ病の新規治療・診断法開発が望まれている。うつ病の新たな病態仮説として注目されているのが、うつ病により低下した成体海馬神経細胞新生が治療により増加するという、神経細胞新生仮説である。この仮説は基礎研究により確立したが、生きているヒトで神経細胞新生を検出できないため、実際にうつ病患者の海馬神経細胞新生が低下しているのかはいまだに不明である。そこで本稿では、まず成体海馬神経細胞新生について概説したうえで、うつ病の神経細胞新生仮説を支持する研究成果を紹介し問題点を指摘する。最後に、神経細胞新生仮説の問題点を克服するための方法について議論する。

日本生物学的精神医学会誌 35 (1) : 10-14, 2024

Key words : major depression, hippocampus, neurogenesis, glucocorticoid

はじめに

近年の生物学的精神医学研究の発展には目を見張るものがある。しかし、もっとも患者数が多いうつ病の診療では、古典といえるモノアミン仮説に基づく抗うつ薬が、その有効性が限定的であるにもかかわらずいまだに治療の主役であり、診断に有用なバイオマーカーがいまだに存在しないため誤診が多いという、残念な状況が続いている。また、モノアミン仮説に基づく抗うつ薬の作用発現は速いはずであるが、実際には抗うつ薬の効果発現には数週間を要するため、モノアミン仮説には抗うつ薬の作用発現に時間を要することを説明できないという深刻な問題がある。そのため、モノアミン仮説を超える新たな病態仮説を基にして、うつ病の新しい治療法・診断法を開発していく必要があると考えられる。

新たなうつ病の病態仮説の代表的なものが、神経細胞新生仮説である。この仮説は、成体海馬歯状回で神経細胞新生が生じ、ストレスを媒介するホルモン・グルココルチコイドにより成体海馬神経細胞新生が低下し、治療（抗うつ薬・電気刺激）により増加することが、1990年代はじめ～2000年代はじめ

めにかけて数多くの研究により示されたことで確立した。抗うつ薬による海馬神経細胞新生増加には数週間を要するため、この仮説は抗うつ薬の作用発現に時間を要することを説明可能である。また、海馬神経細胞新生を抑制すると抗うつ薬の効果が減弱することから、抗うつ薬の作用機序における海馬神経細胞新生の重要性が示唆されている。したがって、多くの研究者に神経細胞新生仮説は信じられ、現在まで膨大な基礎研究の結果が蓄積されている。しかし、海馬神経細胞新生を検出する方法は、現時点では核酸アナログ・bromodeoxyuridine (BrdU) を投与したうえで脳切片を作成して免疫染色する方法しか存在しない。そのため、生きているヒトで神経細胞新生を検出することができず、実際にヒトのうつ病患者の海馬歯状回で神経細胞新生が低下しているのか否かはいまだに不明であるという根源的な問題が、うつ病の神経細胞新生仮説には存在している。加えて、いまだにこの仮説に基づく新規治療法・検査法は開発されていない。したがって、うつ病の神経細胞新生仮説は多くの基礎研究によって支持されているとはいえ、克服すべき多くの問題を有している。

Rethinking the neurogenesis hypothesis of major depression

* 熊本大学大学院生命科学研究部神経精神医学講座 (〒 860-8556 熊本市中央区本荘 1-1-1) Shuken Boku : Department of Neuropsychiatry, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University. Honjo 1-1-1, Chuo-ku, Kumamoto City, Kumamoto 860-8556, Japan [朴 秀賢 E-mail : boku.shuken@kuh.kumamoto-u.ac.jp]

そこで本稿では、まず成体海馬神経細胞新生について概説したうえで、うつ病の神経細胞新生仮説を支持するさまざまな研究成果について解説すると同時に問題点を指摘し、問題点を克服するための方法について議論する。ちなみに2023年は成体海馬神経細胞新生再発見(1993年)から30周年、うつ病の神経細胞新生仮説確立(2003年)から20周年である。このような記念すべき年に、うつ病の神経細胞新生に関する本稿を執筆させていただける幸運に、神経細胞新生を専門とする研究者として感謝したい。

1. 成体海馬神経細胞新生とは

1850年以降にゴルジ、フィルヒョウ、カハールなどの偉大な先駆者によって築き上げられた中枢神経系の細胞組織学研究の発展の中で、ニューロンは細胞分裂を行わないことが示され、また、成体脳では新たにニューロンは誕生しないと考えられていた。そのような状況の中、マサチューセッツ工科大学精神生理学研究室のAltmanは、当時細胞分裂のマーカーとして汎用されていた ^3H (トリチウム:水素の放射性同位元素、分裂中の細胞にのみ取り込まれる)をラットに投与することにより、海馬歯状回の顆粒細胞層(granule cell layer: GCL)に ^3H が取り込まれたニューロンが存在すること、顆粒細胞層下帯(subgranular zone: SGZ)に分裂している細胞が存在することを1963~1965年にかけて示した^{1, 2, 3)}。しかし、あまりにも当時の定説とかけ離れていたために受け入れられず、Altmanの偉大な発見は残念ながら忘れ去られてしまった。

Altmanの先駆的な発見から30年ほど経過した1990年代初頭、ロックフェラー大学でストレスが脳に及ぼす作用を研究していたMcEwenとその部下のGould, Cameronは、成体脳の海馬以外の領域ではストレスにより神経細胞数が減少するが、海馬歯状回でのみ神経細胞数が減少しないことに気づいた。そこでいろいろ調べたところAltmanの論文に出会い、成体海馬歯状回で神経細胞新生が生じているために神経細胞数減少が代償されているのではないかと考えた。彼らは1992~1993年にかけてそのことを実際に示し^{8, 12)}、Gould, Cameron, McEwenは成体海馬神経細胞新生の再発見者として科学史にその名を刻んだ。しかし、実は彼らに先んじて1991年、順天堂大学の石龍徳が、発達中のニューロンに特異的に発現している polysialylated-neural cell adhesion molecule (PSA-NCAM) の抗

体を用いた免疫染色で示していた²²⁾。日本人の先駆的な発見が欧米でなかなか認識されない残念な一例であるが、日本人が実は欧米に先んじて成体海馬神経細胞新生を再発見していたことは、日本人として誇るべきであろう。

この再発見後に成体海馬神経細胞新生が注目されるようになるが、その研究の発展を阻んだのは、分裂細胞である神経幹細胞のマーカーとして使用可能なものが、当時は ^3H のみであったことである。 ^3H は放射性同位元素であるため使用に手間を要するうえに、免疫染色と同時に施行できないため、 ^3H 陽性細胞の性質について詳細な解析を施行できない。そこで、ソーク研究所でパーキンソン病のニューロン移植による治療をめざして神経幹細胞の培養系を構築していたGageが、すでに分裂細胞のマーカーとして開発されていた核酸アナログ・BrdU(分裂中の細胞にのみ取り込まれる)に注目し、BrdUの抗体と他の抗体による二重染色を初めて行い、BrdUの神経幹細胞のマーカーとしての有用性を示した¹⁴⁾。さらに、1998年には余命1ヵ月ほどの難病患者の協力を得て、この患者にBrdUを投与し、死後に脳切片を作成して免疫染色を行うことにより、成人の海馬歯状回で確かに神経細胞新生が生じていることを確認した¹¹⁾。これらの発見をきっかけに成体海馬神経細胞新生研究が爆発的に発展し、現在まで多くの基礎研究による知見が蓄積されている。

そのような多くの基礎研究の結果、判明した成体海馬神経細胞新生の概略は以下のとおりである¹³⁾。SGZにおける神経幹細胞の分化系譜の中でもっとも未分化なものはtype1 cellであり、ごく少数が存在している。一方、SGZの神経幹細胞の分化系譜の中で大多数を占めるのが、type1 cellから少し分化したtype2a cellである。Type2a cellは多能性を有しており、ニューロンだけではなくアストロサイトやオリゴデンドロサイトにも分化可能である。Type2a cellから少し進んだtype2b cellはニューロンに分化するよう運命決定されており、その後、さらに分化してtype3 cellになると、SGZからGCLに移動し始め、移動の過程で成熟してニューロンになり、周囲のニューロンとシナプスを形成して機能を果たすようになる。この際、適切にシナプスを形成できなかったニューロンは細胞死に至る。

2. うつ病の神経細胞新生仮説

CameronとGouldは1994年に、グルココルチコ

イドが成体海馬神経細胞新生を抑制することを示した⁷⁾。グルココルチコイドはストレスを媒介するもっとも主要なホルモンであり、うつ病患者で視床下部-下垂体-副腎皮質系が亢進する結果、グルココルチコイドの血中濃度が増加していることがすでに知られていた⁹⁾。また、うつ病患者において海馬体積が減少していること²⁵⁾、グルココルチコイド分泌が亢進するクッシング病で海馬体積が減少していることも知られていた²³⁾。これらの知見から、うつ病におけるグルココルチコイド血中濃度増加と海馬体積減少をつなぐ現象として、成体海馬神経細胞新生が注目されるようになった。続いて2000年にイエール大学のデュマンが、うつ病の治療である抗うつ薬と電気刺激(電気けいれん療法の動物モデル)がともに成体海馬神経細胞新生を増加させることを示した¹⁵⁾。この研究を端緒にストレス、うつ病様行動、抗うつ薬、電気刺激と成体海馬神経細胞新生の関係に関する研究が数多く行われた。そのような研究の中で、うつ病の神経細胞新生仮説を確立した金字塔といえる研究が、コロンビア大学のルネ・ヘンが2003年に発表したものである²¹⁾。放射線への感受性は分裂細胞である神経幹細胞のほうが非分裂細胞であるニューロンよりも高いことを利用し、放射線照射を工夫して施行することにより成体マウス海馬歯状回の神経幹細胞を選択的に減少させたところ、うつ病様行動への抗うつ薬の効果が減弱することが示された。したがって、成体海馬歯状回の神経幹細胞が実際にうつ病の病態や治療の作用機序において機能的な役割を有していることが示された結果、うつ病の神経細胞新生仮説が信じられるようになり、その後現在まで多くの研究により固められている。さらに、うつ病のリスク因子として臨床でも注目されている炎症と幼少期ストレスがいずれも成体海馬神経細胞新生を抑制することも、うつ病の神経細胞新生仮説を支持している^{18), 19)}。ちなみに筆者は、幼少期ストレスが成体海馬神経細胞新生を抑制するメカニズム(DNAメチルトランスフェラーゼ1増加を介して神経幹細胞からニューロンへの分化が抑制される)を示した⁶⁾。

しかし、ほとんどの研究がマウスやラットに抗うつ薬を投与して免疫染色を行うことにより成されていたため、抗うつ薬が実際に神経幹細胞に直接作用するのか、神経幹細胞の周囲に存在するニューロンやアストロサイトを介して間接的に作用するのかは、長年不明であった。筆者が北海道大学精神科で基礎研究を始めた際、イエール大学留学中に抗うつ薬が転写因子 cyclic adenosine monophosphate

response element binding protein (CREB) のリン酸化増加を介して成体海馬神経細胞新生を増加させることを明らかにした²⁰⁾、筆者の当時の上司の中川伸先生(現・山口大学精神科教授)の提案で、筆者はこの謎に挑むことになった。抗うつ薬が実際に神経幹細胞に直接作用するのか否かを明らかにするには、成体海馬歯状回由来神経幹細胞の培養系を構築する必要があり、筆者は中川先生の指導のもとで成体ラット海馬歯状回由来神経幹細胞の培養系構築に成功した⁵⁾。この培養系の細胞は、SGZに存在する神経幹細胞の分化系譜の中でもっとも多い type2a cell に相当していたこと、神経幹細胞の分化系譜の中で抗うつ薬の作用に関与するのは type2 cell であることから¹⁰⁾、抗うつ薬の神経幹細胞への直接効果の有無を検討するのに適した培養系であると考えられた。この培養系を用いて検討を行ったところ、抗うつ薬は神経幹細胞に直接作用しないが、ノルアドレナリン作動性ニューロンないしアストロサイトを介して間接作用することにより神経幹細胞の増殖を促進することが示された^{4), 17)}。特にアストロサイトを介する経路は興味深く、抗うつ薬がアストロサイトに作用するメカニズムを明らかにすることにより、新規抗うつ薬の創薬標的が見出される可能性が期待される。

3. うつ病の神経細胞新生仮説の問題点とその克服に向けて

この20年間でうつ病の神経細胞新生仮説に関する多くの基礎研究が成されているが、いまだに仮説から脱却できず、この仮説に基づく新規治療・診断法がいまだに開発されていない。その原因として第一に挙げられるのが、生きているヒトで海馬神経細胞新生を検出する方法がいまだに存在しないことである。現時点で海馬神経細胞新生を検出する唯一の手法はBrdUの免疫染色であるが、免疫染色は生きているヒトで行うのが不可能である。そのため、うつ病の神経細胞新生仮説を仮説から脱却させるためには、生きているヒトで海馬神経細胞新生を検出可能な手法の開発が必要不可欠である。

生きているヒトで海馬神経細胞新生を検出する試みはすでにいくつか成されている。その中で筆者がもっとも衝撃を受けたのは、2007年に発表された¹⁾ ¹H-magnetic resonance spectroscopy (MRS) を用いた手法である¹⁶⁾。この研究では、まず脳内に存在する各細胞種(神経幹細胞、ニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイト、ミクログリア)の

培養系を用いて、正体は不明であるが神経幹細胞のみで認められる強いスペクトルを見出した。続いて、この神経幹細胞特異的なスペクトルの正体が脂質であり、マウスの海馬歯状回でも検出され、神経細胞新生をもっとも強く促進する電気刺激で確かに増加することを示した。さらに、ヒトの海馬歯状回でも検出され、神経細胞新生と同様に加齢により減少することを示した。筆者はこの論文を初めて読んだとき、これについてヒトのうつ病患者で実際に成体海馬神経細胞新生が減少しているかを検討できるのではないかと強く興奮したものである。しかし、その後、この脂質の神経幹細胞特異性について多くの疑義が出され、他の研究室で再現できず否定されたことなどから、MRSによる成体海馬神経細胞新生検出の試みは残念ながら頓挫したままである。また、2016年には陽電子放出断層撮影 (positron emission tomography : PET) を用いた成体海馬神経細胞新生検出の試みが報告された²⁴⁾。この研究では、分裂している細胞でのみチミジンが細胞内に取り込まれることを利用して、チミジンをフッ素の放射性同位元素 (¹⁸F) で標識したものがトレーサーとして使用され、うつ病モデルマウス (コルチコステロン投与) でシグナルが低下し、抗うつ薬でシグナルが回復することが示された。大変興味深い試みではあったが感度が低いと思われ、ヒトで使用するには感度の改善が必要不可欠ではないかと思われた。しかし、その後追加報告がなされていないので、この手法では感度の改善が困難であると推測される。ほかにもさまざまな試みが成されているが、残念ながら成体海馬神経細胞新生を検出可能な手法はいまだに開発されていない。臨床への応用を鑑みると、PETはかなり手間と費用を要するため、MRIかMRSが望ましいと思われる。一方で、神経幹細胞特異性を活かすにはPETが望ましいと思われる。海馬歯状回のSGZというかなり狭い領域に存在する少ない細胞によって担われている成体海馬神経細胞新生を画像検査の技術で検出するのは現時点ではかなり困難であると思われるが、新技術の開発により、いずれ可能になることを強く期待している。その時こそ、うつ病の神経細胞新生仮説は仮説から脱却し、うつ病の新規治療・検査法の開発に大きく貢献するであろう。

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。開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Altman J (1963) Autoradiographic investigation of cell proliferation the brains of rats and cats. *Anat Rec*, 145 : 573-591.
- 2) Altman J and Das GD (1965) Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol*, 124 : 319-335.
- 3) Altman J and Das GD (1965) Post-natal origin of microneurons in the rat brain. *Nature*, 207 : 953-956.
- 4) Boku S, Hisaoka-Nakashima K, Nakagawa S, et al (2013) Tricyclic antidepressant amitriptyline indirectly increases the proliferation of adult dentate gyrus-derived neural precursors : an involvement of astrocytes. *PLoS One*, 8 : e79371.
- 5) Boku S, Nakagawa S, Masuda T, et al (2009) Glucocorticoids and lithium reciprocally regulate the proliferation of adult dentate gyrus-derived neural precursor cells through GSK-3 β and β -catenin/TCF pathway. *Neuropsychopharmacology*, 34 : 805-815.
- 6) Boku S, Toda H, Nakagawa S, et al (2015) Neonatal maternal separation alters the capacity of adult neural precursor cells to differentiate into neurons via methylation of retinoic acid receptor gene promoter. *Biol Psychiatry*, 77 : 335-344.
- 7) Cameron HA and Gould E (1994) Adult neurogenesis is regulated by adrenal steroids in the dentate gyrus. *Neuroscience*, 61 : 203-209.
- 8) Cameron HA, Woolley CS, McEwen BS, et al (1993) Differentiation of newly born neurons and glia in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience*, 56 : 337-344.
- 9) de Kloet ER, Joels M and Holsboer F (2005) Stress and brain : from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*, 6 : 463-475.
- 10) Encinas JM, Vaahtokari A and Enkilopov G (2006) Fluoxetine targets early progenitor cells in the adult brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103 : 8233-8238.
- 11) Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, et al (1998) Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med*, 4 : 1313-1317.
- 12) Gould E, Cameron HA, Daniels DC, et al (1992) Adrenal hormones suppress cell division in the adult rat dentate gyrus. *J Neurosci*, 12 : 3642-3650.
- 13) Kempermann G, Jessberger S, Steiner B, et al (2004) Milestones of neuronal development in the adult hippocampus. *Trends Neurosci*, 27 : 447-452.
- 14) Kuhn HG, Dickinson-Anson H and Gage FH (1996)

- Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat : age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *J Neurosci*, 16 : 2027-2033.
- 15) Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, et al (2000) Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci*, 20 : 9104-9110.
 - 16) Manganas LN, Zhang X, Li Y, et al (2007) Magnetic resonance spectroscopy identifies neural progenitor cells in the live human brain. *Science*, 318 : 980-985.
 - 17) Masuda T, Nakagawa S, Boku S, et al (2012) Noradrenaline increases neural precursor cells derived from adult rat dentate gyrus through beta2 receptor. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 36 : 44-51.
 - 18) Mirescu C, Peters JD and Gould E (2004) Early life experience alters response of adult neurogenesis to stress. *Nat Neurosci*, 7 : 841-846.
 - 19) Monje ML, Toda H and Palmer TD (2003) Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science*, 302 : 1760-1765.
 - 20) Nakagawa S, Kim JE, Lee R, et al (2002) Regulation of neurogenesis in adult mouse hippocampus by cAMP and the cAMP response element-binding protein. *J Neurosci*, 22 : 3673-3682.
 - 21) Santarelli L, Saxe M, Gross C, et al (2003) Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*, 301 : 805-809.
 - 22) Seki T and Arai Y (1991) The persistent expression of a highly polysialylated NCAM in the dentate gyrus of the adult rat. *Neurosci Res*, 12 : 503-513.
 - 23) Starkman MN, Giordani B, Gebarski SS, et al (1999) Decrease in cortisol reverses human hippocampal atrophy following treatment of Cushing's disease. *Biol Psychiatry*, 46 : 1595-1602.
 - 24) Tamura Y, Takahashi K, Takata K, et al (2016) Non-invasive evaluation of cellular proliferative activity in brain neurogenic regions in rats under depression and treatment by enhanced [¹⁸F] FLT-PET imaging. *J Neurosci*, 36 : 8123-8131.
 - 25) Videbech P and Ravnkilde B (2004) Hippocampal volume and depression : a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry*, 161 : 1957-1966.

■ ABSTRACT

Rethinking the neurogenesis hypothesis of major depression

Shuken Boku

Department of Neuropsychiatry, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University

Despite recent advances in biological psychiatric research, antidepressants based on the monoamine hypothesis are still the mainstay of treatment for depression, despite their inadequate efficacy rates, and there are still no useful biomarkers for diagnosis, leading to frequent misdiagnosis. Therefore, it is desirable to develop new treatment and diagnostic methods for depression based on a new pathological hypothesis that can replace the monoamine hypothesis. One new pathological hypothesis that is attracting attention is the neurogenesis hypothesis, which proposes that treatment increases adult hippocampal neurogenesis, which has been reduced by depression. Although this hypothesis has been established by basic research, it is still unclear whether hippocampal neurogenesis is actually decreased in depressed patients because neurogenesis cannot be detected in living humans. In this article, we first provide an overview of adult hippocampal neurogenesis, and then introduce research findings that support the neurogenesis hypothesis of depression and point out some of its problems. Finally, we discuss ways to overcome the problems with the neurogenesis hypothesis.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 35 (1) : 10-14, 2024)
