

うつ病の病態における神経炎症仮説と 治療ターゲットとしての可能性

古賀 農人¹⁾, 戸田 裕之¹⁾, 木下 学²⁾, 吉野 相英¹⁾

¹⁾防衛医科大学校精神科学講座, ²⁾同 免疫微生物学講座

Brain inflammation hypothesis in depression and its potential as a therapeutic target

Minori Koga¹⁾, Hiroyuki Toda¹⁾, Manabu Kinoshita²⁾, Aihide Yoshino¹⁾

¹⁾Department of Psychiatry, National Defense Medical College

²⁾Department of Immunology and Microbiology, National Defense Medical College

Abstract

Most of the current depression drugs have been developed based on the monoamine hypothesis. However, about 30% of patients indicate resistance to medication, and patients with relatively mild depression get only a small benefit from antidepressants. In addition, although an increase in monoamine concentration in synaptic gaps by monoamine transporter inhibition occurs within a relatively short time, it takes about six weeks to show an antidepressant effect in actual clinical settings. There are cases in which an antidepressant effect is observed for drugs that do not regulate the amount of monoamine. These facts suggest the presence of a variety of pathophysiologies in depression and depressive symptoms. Recently, a relationship between the onset of depression and the expression levels of immune-related molecules such as cytokines in the blood and the brain derived from patients with depression has been pointed out. Although there is so far no medication targeting neuroinflammation, many recent studies have shown that inflammation is not negligible and a significant factor in the pathogenesis of depression. Therefore, it is meaningful to focus on inflammation for elucidating the pathogenesis and developing medications. In this paper, we describe the pathogenesis pathways known to be involved in the inflammation, the serotonin hypothesis, hypothalamic-pituitary-adrenal axis hypothesis, and neurodegeneration/neurogenesis hypothesis and describe the applications to therapy and preventions based on them.

Endotoxin and Innate Immunity 22 : 30~34, 2019

Key words : 神経炎症仮説, うつ病, ミクログリア, サイトカイン

はじめに

うつ病に関する社会経済的負担は2兆円を超えており、患者自身の負担はもちろんのこと、社会的にもこの疾患に関する対策は急務である。1950年代に抗ヒスタミン剤として開発されたイミプラミンに抗うつ作用があることが偶然発見され、その後、この薬剤がモノアミントランスポーター阻害により、シナプス間隙のモノアミン(ノルアドレナリン, セロトニン)の濃度上昇を介して抗うつ効果を発揮するモノアミン仮説が1960年代に提唱された。それから現在に至るまで、うつ病の治療薬のほとんどは、モノアミン仮説に基づいて開発されている。しかし、治療を受けた患者の10~30%は投薬に対して抵

抗性を示すことや、比較的軽度のうつ病の場合には抗うつ薬の効果が得られにくいといったことがみられる。また、モノアミントランスポーター阻害薬によるシナプス間隙におけるモノアミン濃度の上昇は比較的短時間に起きるにもかかわらず、実際の臨床場面においては効果が現れるにはおよそ6週間かかるというタイムラグに対して、十分な説明ができていないことや、モノアミンの量を調節しない薬物でも抗うつ効果が認められる場合があることから、うつ病・うつ症状には多様な病態の存在が示唆されている。この様な状況で、神経炎症は、新しい病態メカニズム解明のキーワードとして焦点が当てられている。

中枢神経疾患を持つ患者由来の血液や死後脳組織にお

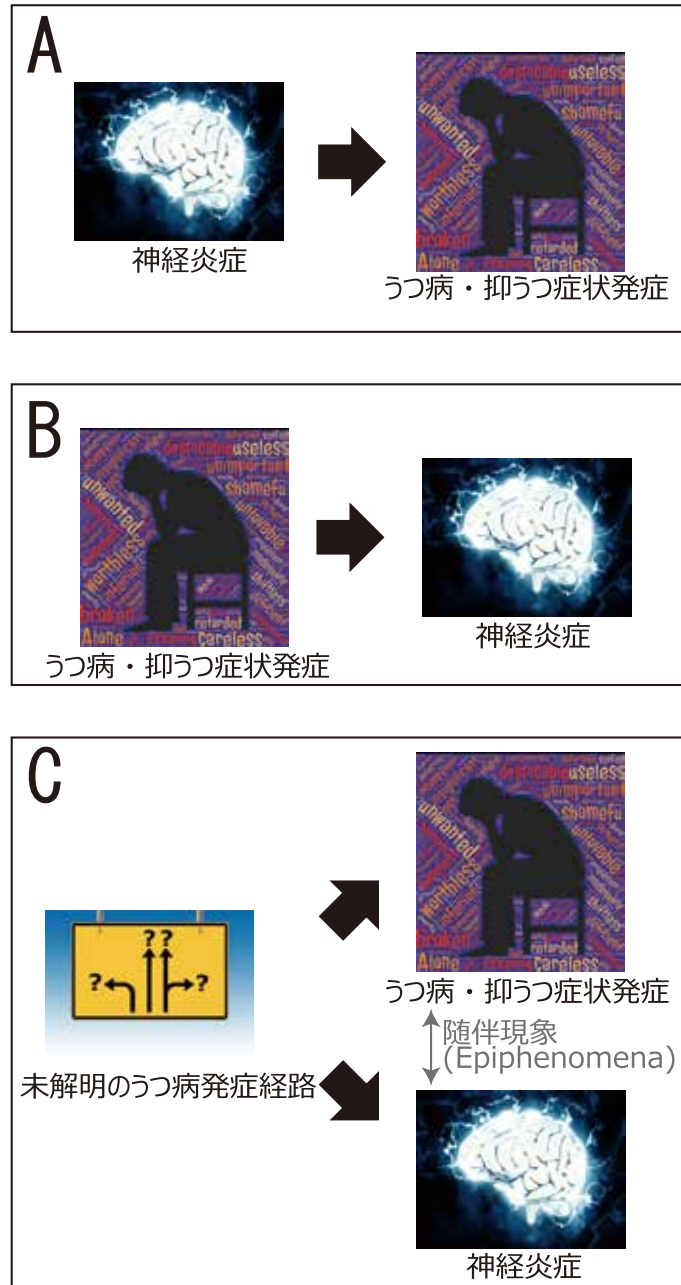


図 1 うつ病・抑うつ症状と神経炎症の関係

けるサイトカインなどの免疫にかかわる分子の発現量の変化が指摘され始めたのは1900年代後半からで、免疫系の異常と疾患の発症との関係が提案されるようになった。2000年代になり、本格的に、臨床研究や基礎研究ともに多様な研究により、炎症と中枢神経疾患における病態との関連や因果関係を示唆する結果が多数報告されるようになった。免疫系の異常は当初アルツハイマーやパーキンソン病といった神経変性疾患における報告が中心であったが、2004年頃から統合失調症や双極性障害、うつ病などの精神疾患においても、病態を構成する要因として炎症が着目されるようになった。うつ病と炎症をキーワードにPubMedで検索すると、2004年以前は年

間数十件~100件未満であったが、近年ではその数は500~600件を超え、いまだに明らかとなっていないうつ病やうつ症状の多様な病態の一つとして、炎症に多くの注目が集まっていることがうかがえる。これまでに報告されている多数の研究結果から、炎症がうつ病や抑うつ症状と関係があることは疑う余地はないが、その因果関係に関しては、いくつかのパターンが提案されており、今でも議論が続いている。炎症とうつ病の関係で、はじめにあげられるのは、脳内炎症がうつ病の病態を形成するというものであろう(図1A)。これは、重篤な敗血症の患者が回復した後に抑うつ症状や不安障害を発症するリスクが高いこと¹⁾や、インターフェロン治療後に抑う

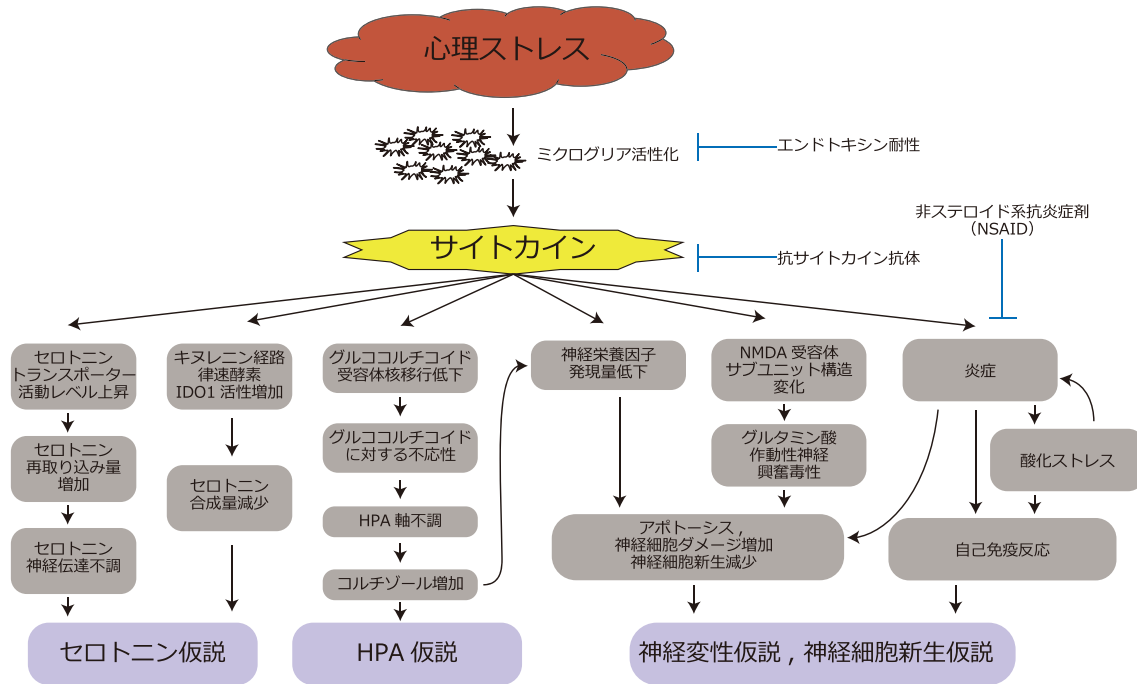


図 2 神経炎症仮説に基づくうつ病・抑うつ症状発症経路

うつ症状を含む精神神経症状を発症することが報告されていること²⁾、および、動物を用いた研究ではリポ多糖 (Lipopolysaccharide : LPS) 投与により全身炎症を惹起すると抑うつ症状が出現する³⁾という結果が支持している経路である。この経路とは逆にうつ病・抑うつ症状の病態が免疫系の異常の要因となること (図 1B) を示唆する報告もある。Song らは精神疾患に罹患した対象者を縦断的に解析した結果、精神疾患発症後に自己免疫疾患を発症する患者が有意に多いことを示した⁴⁾。うつ病と炎症の相互作用についてはこのいずれか、あるいは両方であろう。これら以外のパターンとしては図 1C に示すように、何らかの機序により、うつ病・抑うつ症状の病態形成と並行して炎症も引き起こされるパターンである。これは、随伴現象 (Epiphenomena) で、炎症は、バイオマーカーとしての役割はあり得るが、うつ病の病態形成には関与していない。

うつ病・うつ症状の病態における炎症については、現在はまだ臨床応用には至っていないものの、種々の研究によりこれらの関連ならびに因果関係に関する成果は確実に積み重ねられており、病態解明や臨床応用の方向へと進んでいる。本稿では、炎症の関与が示されている病態形成経路についてあげるとともに、それらに基づいた治療法や予防法への応用について述べる。

1. 炎症性うつ病・うつ症状の病態における神経炎症仮説

脳と免疫の相関において最も主要なメディエーターとしてサイトカインがよく知られているところであり、さ

まざまなストレス反応の形成に重要な役割を果たしていることが示されている。サイトカインは免疫系のバランスの乱れなどによってその制御がうまくいかなくなると、サイトカインストームと呼ばれるサイトカインの過剰な産生状態を惹起し、程度によっては致命的な状態に陥ることさえある。サイトカインは本来、自身の防御のために持っている機能であるが、精神神経疾患や身体疾患のさまざまな病態への関与を示唆する知見が数多く報告されている。図 2 は、現在までに報告されている研究で支持されている神経炎症仮説に基づくうつ病発症経路を示している。サイトカインは炎症が引き起こす病態を形成するこれらの経路における根源的な役割を持つメディエーターである。また、サイトカインは、個体における炎症レベルを反映するマーカーとして用いられることも多い。

1-1. セロトニン仮説

神経炎症仮説におけるセロトニン仮説との関連については 2 つの経路が報告されている。一つはサイトカインがセロトニントランスポーターにおけるセロトニンとの親和性を変化させることで、セロトニントランスポーターの活性が上昇し、セロトニン再取り込み量が増加することで引き起こされるセロトニン神経伝達不調である。もう一つは、炎症性のサイトカインが、トリプトファンを基質として使用してセロトニンが合成される経路よりも同じ基質からキヌレニン合成する代謝経路におけるインドールアミン酸素添加酵素 (Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 : IDO1) を活性化することにより、結果

としてセロトニンの合成が減少してしまうことが知られている。この2つの経路はうつ病におけるセロトニン仮説の分子メカニズムとして知られている。

1-2. 視床下部-下垂体-副腎系 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis : HPA axis) 仮説

さまざまなストレスに対する生体反応としてはHPA axisがよく知られている。この系には、ストレス反応が過剰にならないようにグルココルチコイド受容体を介したフィードバック機構が存在している。過去の臨床研究によって、健常者とうつ病の患者に対してコルチゾールへの反応を調査した結果では、うつ病の患者においてはこのフィードバック機構の機能が低下しており、結果としてコルチゾールの過剰な放出が認められた。また、IL-1のような炎症性サイトカインが細胞質のグルココルチコイド受容体の核移行を阻害する報告があり、これが神経炎症仮説における中枢神経系-内分泌系の機能異常のメカニズムとして知られている。また、異常なレベルのコルチゾールの放出は脳由来神経栄養因子 (Brain-derived neurotrophic factor : BDNF) の発現量低下を招き、結果として神経細胞新生を減少させることが指摘されている。これらの異常は、抗うつ薬や電気けいれん療法といったうつ病治療により回復することから、うつ病の病態形成のメカニズムであることが示唆されている。

1-3. 神経変性仮説・神経細胞新生仮説

うつ病患者は気分の落ち込み、意欲や興味の低下といった気分の障害だけでなく、記憶を含む認知機能も障害されることが知られている。これらの脳機能には海馬が重要な部位であり、うつ病との関連についての知見が集積されている。かつては、神経細胞は胎生期や幼若期に新生されたものであって、その後の成熟期では神経細胞は決して生まれないと信じられてきたが、1990年代後半、成体脳でも神経細胞が新生されていることが証明され、その後、多くの精神疾患や神経疾患の病態形成に寄与する重要な現象であることを示唆する多くの知見が得られている。うつ病の神経炎症仮説においては、炎症性のサイトカインにより神経保護の役割を持つBDNFの発現量低下が誘導され、アポトーシスや神経細胞新生の減少が知られている。また、サイトカインによるNMDA受容体のサブユニット構成が変化することによる興奮毒性も、アポトーシス、および神経細胞新生の減少を引き起こす。神経細胞新生は側脳室周囲、嗅球および海馬で起こることが知られているが、とくに海馬はHPA axisに対して抑制的に働いている。サイトカインによる海馬における神経細胞新生の抑制は、HPA経路の異常につながるのかもしれない。炎症と密接に関係する酸化ストレスは炎症によって引き起こされることが知られている (酸化ストレスは炎症を引き起こす要因とし

ても知られている)。これらによるアポトーシスや神経細胞新生の減少、および自己免疫反応もうつ病の病態形成における神経変性仮説・神経細胞新生仮説のメカニズムであることが知られている。

2. うつ病における炎症をターゲットとした治療法・創薬への応用の可能性

2-1. 非ステロイド系抗炎症剤

うつ病の病態形成への炎症の関与は多くの研究結果が支持しているが、うつ病における免疫学的変化、とくに炎症をターゲットとした治療の検討が始められたのは最近のことである。臨床的な検討は、非ステロイド系抗炎症剤 (Non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs) は単剤療法もしくは既存の抗うつ薬の補助剤としての使用が提案されており、これまでに、選択的シクロオキシゲナーゼ2および非選択型シクロオキシゲナーゼ阻害薬 NSAID について、臨床試験が行われてきた。これらの結果はうつ病に対するNSAIDの使用を支持する結果が得られているものの、検討されている選択的シクロオキシゲナーゼNSAIDがセレコキシブに偏っていること、非選択型シクロオキシゲナーゼ阻害薬NSAIDの検討では後ろ向きコホート研究では有意な結果が得られていないこと、また、現在までに検討されている臨床試験では急性期のうつ病患者が対象であることなどから、うつ病に対する抗炎症治療の有用性に関して、今後のさらなる検討が必要であろう。

2-2. 抗サイトカイン抗体・中和抗体

うつ病における種々の病態形成経路における根源的なサイトカインを中和することで抑うつ症状は形成されなくなることを抑うつ症状モデル動物を用いた検討で報告されている。炎症性サイトカインIL-1 α およびTNF- α に対する抗体をマウスの内側前頭前皮質に投与した場合に抑うつ症状モデルマウスにおける症状緩和が認められたという報告がある。他方で、IL-6受容体に対する抗体をマウスの静脈に投与した場合に抑うつ症状が緩和したという報告がある。興味深いことに、この抗体は脳室への投与では症状緩和が認められなかったという。これらのことは、うつ病の病態形成において末梢組織と中枢神経系で異なるメカニズムの存在を示唆している。

2-3. エンドトキシン耐性

われわれのグループはLPS投与による全身炎症を介した抑うつ症状モデルマウス³⁾を用いて炎症性の抑うつ症状発症メカニズムの解明を目的とした分子生物学的検討を進めている。高用量のLPSは全身炎症を引き起こすが、比較的低用量のLPSを事前に投与 (プレコンディショニング) することで、組織や器官の増強や保護的な作用を示すことが報告されている。脳に関しては脳梗塞

や脳損傷のモデル動物においてLPSのプレコンディショニングが神経保護的に作用することが示されているが、精神症状に着目したプレコンディショニングの検討はこれまでなかった。そこでわれわれはLPSによる全身炎症による抑うつ症状モデルに対してLPSプレコンディショニングを行った場合の行動変化および生化学的变化を調査した。その結果、全身炎症後に出現する抑うつ症状が減少したことから、LPSのプレコンディショニングに抑うつ症状発症の予防作用が示唆された。また、脳組織中の生化学的变化としては、ミクログリアの活性化レベルがLPSプレコンディショニングにより抑えられていたことが示され、この行動変化のメカニズムとしてエンドトキシン耐性の関与が示唆された。現在、この現象に着目して、分子生物学的、分子解剖学的アプローチでうつ病の病態形成における炎症の関与や治療法、創薬への応用を目的とした詳細なメカニズムの解明を進めている。

おわりに

サイトカインやホルモンの発現量の変化は、うつ病の病態との随伴現象ではないことは疑う余地はないであろう。うつ病の病態については炎症も含めて複数の仮説が提案されており、それぞれ発症や重症度との関連が明らかにされているが、それぞれの経路におけるうつ病の病態形成への寄与率は不明である。うつ病に対して現在の標準的な治療法で効果が得られない難治性の患者においては、そうではない患者よりもIL-1 β やIL-6レベル

が高いことが報告されていることなどから、少なくとも炎症に関しては病態に有意に寄与していることが示唆される。最近、炎症が関与する病態形成にかかわる分子や細胞種がようやく明らかになってきたところであり、炎症による生体内の代謝経路への影響や脳の形態学的変化についてはいまだに明らかになっていない点が多い。治療法開発や創薬のターゲットに応用するには長い道のりがあるが、精神疾患において炎症は着目すべき現象であることは確かである。

文 献

- 1) Huang CY, Daniels R, Lembo A, et al. : Life after sepsis : an international survey of survivors to understand the post-sepsis syndrome. *Int J Qual Health Care* 31 : 191-198, 2019 (doi : 10.1093/intqhc/mzy137)
- 2) Valentine AD, Meyers CA, Kling MA, et al. : Mood and cognitive side effects of interferon-alpha therapy. *Semin Oncol* 25 (1 Suppl 1) : 39-47, 1998
- 3) O'Connor JC, Lawson MA, André C, et al. : Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. *Mol Psychiatry* 14 : 511-522, 2009 (doi : 10.1038/sj.mp.4002148)
- 4) Song H, Fang F, Tomasson G, et al. : Association of Stress-Related Disorders With Subsequent Autoimmune Disease. *JAMA* 319 : 2388-2400, 2018 (doi : 10.1001/jama.2018.7028)