特集

「近年における精神医学の進歩 生物学的な側面から」

気分障害

鈴木 正 泰

日本大学医学部精神医学系精神医学分野

Recent Findings in the Pathophysiology of Depression

Masahiro SUZUKI

Department of Psychiatry, Nihon University School of Medicine

In the 5th century BC, people believed that depression was caused by an excess of black bile in the gall bladder. In the 1960s, the “monoamine hypothesis”, the first major theory about the biological etiology of depression, was formulated based on the antidepressant efficacy of iproniazid and imipramine. This hypothesis has dominated our understanding of depression for over 40 years and it has led the development of new classes of drugs, such as selective serotonin reuptake inhibitors. However, the monoamine hypothesis does not fully explain the mechanisms of depression, due to the 2–3 week delay between the rapid increase in the monoamine levels until the therapeutic effect. Although the pathophysiology of depression remains unknown, recent advances in neuroscience have provided new insights into the mechanisms of depression. Hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis is one of the most consistent biological findings in depression. Elevated cortisol as a consequence of HPA axis overactivity leads to structural changes and neuronal damage in the hippocampus, which may be associated with symptoms of depression. Neurochemical studies have revealed that antidepressants promote hippocampal neurogenesis by increasing expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). In the field of neuroimmunology, alterations in serum and cerebrospinal fluid concentrations of a number of inflammatory markers have been found in patients with depression. The most replicated findings are raised levels of C reactive protein, tumor necrosis factor α and interleukin-6. Neuroimaging studies of depression have provided evidence of abnormalities in brain areas associated with emotion regulation. The identification of a single candidate gene associated with depression is difficult because this disorder is likely a polygenic disease. However, the most recent meta-analysis of genetic association studies has found statistical evidence supporting roles for at least five genes (MTHFR, SLC6A3, DRD4, GNB3 and SLC6A4) in the propensity to depression.

Key words: depression, hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, neurogenesis, brain-derived neurotrophic factor, cytokines

うつ病, 視床下部 - 下垂体 - 副腎皮質 (HPA) 系, 神経新生, 脳由来神経栄養因子, サイトカイン

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2012; 71 (6): 375–378)

はじめに

うつ病をはじめとする気分障害の記述は、旧約聖書やギリシャ悲劇の中にも見ることができ、この中には現代精神医学の見地からも典型的な気分障害とよべるような人物が複数描かれている。医学者による記述は紀元前5世紀頃の Hippocrates によるものが最初とされ¹⁾、当時は「体液学説」に基づき、4つの体液、「血液」、「黄胆汁」、「黒胆汁」、「粘液」のうち、「黒胆汁」が過剰に優勢になると人は憂うつになると考えられていた。

既に紀元前において物語や戯曲に登場して人々の関心を集めていた気分障害は、現代においてもその有病率の高さ（我が国におけるうつ病の生涯有病率は6.7%）²⁾と生活への障害の大きさから注目されている。世界保健機構は、日常の健康な生活を障害する疾病として、うつ病が2020年には虚血性心疾患に次いで第2位になると予測している。また、本邦でも深刻な問題となっている自殺の原因の6～8割はうつと推測されている。このような背景もあり、現在気分障害の病態・治療に関する研究

が世界規模で盛んに行われている。

約2500年前「黒胆汁」の過剰により生じると考えられていたうつ病の病態は、現代科学によってどこまで明らかになったか。本稿では、まず1960年代以降、創薬研究の基本となっていたモノアミン仮説について解説した後に、近年の神経科学の進歩により得られてきた新たな知見を紹介する。なお、気分障害は躁・うつ両相をもつ双極性障害（躁うつ病）とうつ病相のみの単極性うつ病に大別されるが、本稿では紙面の都合から単極性うつ病（以下、うつ病）のみに焦点を当てることにする。

I. モノアミン仮説とその限界

1950年代に結核の治療薬として開発された iproniazid と、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、うつ病の薬物療法への道が開かれた。Iproniazid にはモノアミン酸化酵素阻害作用があることが知られており、イミプラミンにはノルアドレナリンおよびセロトニンの前シナプスニューロンへの再取り込みを抑制する作用があることがみつ

かった。両者の作用機序は、シナプス間隙においてセロトニンやノルアドレナリンといったモノアミンの濃度を上昇させる点で共通しており、そこから、うつ病ではモノアミンの欠乏が生じているという「モノアミン仮説」が1960年代に提唱された。

その後、この仮説に基づきモノアミン再取り込み阻害作用をもつ三環系抗うつ薬 (tricyclic antidepressant: TCA) が多数開発された。1970～80年代になると、TCAで問題となっていた副作用を軽減した選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI) やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor: SNRI) も開発された。これらの薬物はいずれも効果を示し、うつ病治療は大きく躍進したが、一方で実際の臨床場面においてはこの仮説では説明できない現象も起きていた。

TCA や SSRI を投与した場合、シナプス間隙のモノアミン濃度の上昇は比較的短時間におきる。しかし、実際の臨床では抗うつ薬の投与を開始してから抑うつ気分や意欲低下などのうつ病症状が改善し始めるのには2～3週間を要し、モノアミン仮説ではこのタイムラグを説明することができなかった。他にも、モノアミン枯渇作用を有する降圧薬のレセルピンを服用している患者の全てがうつ病を発症しないことや、モノアミン系に作用しない薬物でも抗うつ効果を認めるといった矛盾点が認められた。そのため、うつ病の病態および抗うつ薬の作用機序の解明には、モノアミン仮説とは異なった視点からのアプローチも必要と考えられるようになった。

II. うつ病の病態に関する最近の知見

1. 視床下部 下垂体 副腎皮質系の調節障害

身体的・心理的ストレスに対する生体反応として、視床下部 下垂体 副腎皮質 (hypothalamic-pituitary-adrenal: HPA) 系の活性化が知られている (Fig. 1)。生体がストレスにさらされると、視床下部から CRH (corticotropin-releasing hormone) が放出され、CRH は脳下垂体から ACTH (adrenocorticotrophic hormone) の放出を促す。ACTH は副腎皮質からストレスホルモンであるグルココルチコイド (ヒトではコルチゾール) の分泌を促し、これによって危機的状況に対抗するための様々な生理的反応が起こる。海馬、視床下部、下垂体にはコルチゾールの受容体があり、コルチゾールの分泌量が増えると CRH や ACTH の合成量を減らし、ストレスに対する HPA 系の反応が過剰にならないようになっている (ネガティブフィードバック)。しかし、うつ病ではこの HPA 系の反応に対するフィードバック機能に異常があることが、1980年代に入り明らかとなった。健常者に長時間作用する合成ステロイドの dexamethasone (DEX) を前夜に投与しておく、翌朝、ACTH の分泌抑制がおこるので、コルチゾール濃度が低下し、午後に CRH を注射し

Fig. 1 Regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. In patients with depression, negative feedback of the HPA axis is disturbed.

ても (DEX/CRH 試験) ACTH やコルチゾール分泌反応はほとんど起こらない。ところが、うつ病患者の約 8 割は DEX/CRH 試験でコルチゾールの非抑制を示す³⁾。

HPA 系の調節障害によってコルチゾールの過剰分泌が持続すると、海馬の神経細胞が傷害される。前述のように海馬には HPA 系のフィードバックを視床下部の上位から制御する機能があることから (Fig. 1)、うつ病患者では HPA 系の過活動により海馬傷害が起こり、さらに HPA 系が亢進するという悪循環が生じていると推測されている。うつ病患者においてみられるこのような HPA 系の過活動は、抗うつ薬治療や電気けいれん療法により症状が改善すると正常化する⁴⁾。そのため、うつ病患者における高コルチゾール血症は、病気へのかかりやすさを反映する体質依存的 (trait-dependent) な指標というよりも、抑うつ状態を直接反映する状態依存的 (state-dependent) な指標と考えられている。これらの知見から、DEX/CRH のうつ病診断への応用も期待されたが、感度・特異度に限界があり、臨床応用には結びついていない。しかし、病因の異なるうつ状態の分類や治療反応性の予測などにこれを用いることは有用かもしれない。

うつ病の病態に HPA 系が関与していることから、これに基づいた創薬研究も行われている。CRH の過剰がうつ病の一次的発症要因となることが示唆されており、CRH 受容体アンタゴニストがうつ病治療薬の候補として開発されたが、肝毒性の副作用が指摘され、試験は中止となっている。CRH ニューロンから分泌される arginine vasopressin (AVP) も CRH と同様に ACTH の分泌を促進することから、AVP 受容体アンタゴニストも開発され、前臨床段階まで進んでいる。また、グルココルチコイド受容体アンタゴニストやコルチゾール合成阻害剤の臨床応

用も検討されている。

II. 海馬神経新生と神経栄養因子

海馬は学習や記憶において主要な役割を果たしているほか、情動を司る扁桃体などともネットワークを形成し、情動の調節に関与している。うつ病患者では海馬体積が減少していることや海馬機能が低下していることが報告されており⁵⁾、それには前述の HPA 系の機能亢進も一因と考えられる。

古典的には成体脳では新たに神経細胞は作られず、外傷や加齢により損失した神経細胞は永久に戻らないと信じられていた。しかし近年になり、少なくとも海馬歯状回の顆粒細胞下や脳室上衣下などの特定領域では、成体脳でも神経新生が起こることが明らかとなっている⁶⁾。

ラットを用いた研究では、抗うつ薬の慢性投与を行うと海馬の神経新生が促進され、また X 線照射によって海馬神経新生を阻害すると抗うつ薬の効果が認められなくなる⁷⁾。このことから、抗うつ薬の作用発現には海馬の神経新生が必要であると推測され、抗うつ薬の臨床効果の出現に数週間を要するものもこのことが関係しているかもしれない。

抗うつ薬が海馬新生を増やすメカニズムについては明らかにされていないが、抗うつ薬の投与によって脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor: BDNF) やグリア由来神経栄養因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor: GDNF) などの神経栄養因子の発現が亢進し、これによって神経細胞の成長が起きると考えられている。実際、未治療のうつ病患者の血清 BDNF は健常者と比較して減少しており、抗うつ薬治療により健常者と同等まで改善する⁸⁾。最近、BDNF 遺伝子内のメチル化の解析がうつ病の診断や反応予測に有用である可能性を広島大学の研究グループが報告し話題となった⁹⁾。

以前より、適度な運動は身体のみならず精神の健康に対しても良い影響を与えと考えられていたが、実際にうつ病患者に継続的な運動を取り入れると、薬物療法のみを行った場合よりも症状の改善が早いことが報告されている¹⁰⁾。最近になり、運動によって血清 BDNF 値が上昇することがわかってきており¹¹⁾、これに関する知見が蓄積されてくれば、うつ病予防などの精神衛生の面からも日常の運動が薦められるようになるかもしれない。

III. サイトカイン

C 型肝炎の治療で用いられる interferon (IFN) - α がしばしば抑うつ状態を引き起こすことや、感染時には末梢の免疫細胞で生成された炎症性サイトカインが中枢神経系に作用し、食欲不振、睡眠障害、意欲減退といったうつ病と共通した症状を引き起こすことが知られている¹²⁾。このような臨床観察から、炎症反応と抑うつ症状との間に何らかの関係があることが想定されていたが、近年に

なり、うつ病における炎症性サイトカインの研究報告が増えている。

うつ病患者の 3 分の 1 は、内科的疾患を合併していなくても末梢の炎症性マーカーが上昇している。最も多く報告されているのは、C reactive protein (CRP), tumor necrosis factor (TNF) - α , interleukin (IL) - 6 である¹³⁾。現時点で炎症性サイトカインがどのようにうつ病の病態に関係しているかは不明であるが、これまでに述べてきたシナプス間隙におけるモノアミン濃度、海馬における神経新生、HPA 系いずれにも影響を与えていることが示唆されている¹³⁾。

IFN- α , IFN- β , TNF- α は、セロトニンの前駆物質であるトリプトファンをキヌレニンに分解する indoleamine 2, 3-dioxygenase を活性化し、結果的にセロトニンを減少させる^{12, 14)}。IL-1 β はラットの海馬において BDNF の mRNA 発現を減少させ、IFN- α は海馬の神経新生を阻害する¹⁴⁾。また、炎症性サイトカインは視床下部や下垂体のグルココルチコイド受容体の抵抗性を高め、HPA 系のネガティブフィードバックを障害する¹⁵⁾。ラットの実験においては、IL-1 受容体拮抗薬の抗うつ効果が認められており、IL-1 受容体の抑制が新たな抗うつ作用の機序として注目されている¹⁶⁾。

IV. 画像研究

近年の脳神経画像技術の進歩はめざましく、これに伴いうつ病の脳形態・脳機能に関する知見も急速に蓄積されてきている。従来、うつ病や躁うつ病にはモノアミン欠乏などの生化学的な異常はあっても、神経細胞の変性などの神経解剖学的異常はないと考えられ、統合失調症とならんで「機能性精神病」と位置づけられていた。しかし、既に述べたようにうつ病では海馬などで萎縮を認め、従来の定説は覆されつつある。

CT や MRI を用いた脳形態画像研究に関する最近のメタ解析¹⁷⁾では、健常者と比較してうつ病患者の脳では、海馬のほか、基底核、視床、前頭葉、眼窩前頭皮質の体積が減少していた。また、側脳室は拡大しており、脳脊髄液は増加していた。下垂体体積が増加している傾向もあり、これは海馬体積の減少と同様、HPA 系の亢進による形態変化の可能性が考えられる。

一方、機能的 MRI や PET などを用いた脳機能画像研究においては、うつ病の臨床症状に直結するような所見が得られている。例えば、扁桃体は不安や恐怖といった感情を司っている脳部位であるが、うつ病患者ではこの部位の過活動がみられる。また、随意的な感情制御に関係している背外側前頭前野では機能低下を認める。背外側前頭前野は意欲や発動性とも関連しており、この部位を磁場を用いて反復的に刺激する反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS) を行うと、うつ病症状の改善を認め、欧米では治療選択肢の 1

つとして日常臨床で用いられている。欲求が満たされたり、満たされることがわかった時には線条体が活性化するが(報酬系と呼ばれる)、うつ病患者ではこの部位の活動が低下しており、これは快楽の消失といわれる症状の神経機序と考えられる。

V. 分子遺伝学的研究

うつ病に遺伝的要因が関与することは双生児・養子研究から示されており、うつ病の発症リスクの40~50%が遺伝的要因と考えられている¹⁸⁾。これまでに相関研究によって様々な候補遺伝子が検討されてきたが、同じ遺伝子を検討した結果でも報告によって相関が一致しないことが多かった。これは、うつ病が生活習慣病などと同様、複数の疾患感受性遺伝子と環境因子が加わって発症する多因子遺伝性疾患であり、個々の遺伝子の効果が小さいためと考えられる。そのため、候補遺伝子研究では感度を上げるために、複数の研究結果をまとめて多数のサンプルで検討するメタ解析が盛んに行われるようになった。

これまでに数百の相関解析研究が行われているが、現時点でメタ解析によってうつ病との関連が確認されているのは、MTHFR(葉酸代謝に関係)、SLC6A3(ドーパミントランスポーター)、DRD4(ドーパミンD4受容体)、GNB3(G-protein β subunit 3)、SLC6A4(セロトニントランスポーター)の5つの遺伝子である¹⁹⁾。

おわりに

近年の神経科学の進歩はめざましく、多様な研究手法が用いられるようになった。うつ病の病態に関しても、神経化学、神経内分泌学、神経画像、分子遺伝学など様々な研究分野から新たな知見が次々と報告されている。個々の知見はうつ病の病態解明に新たな光を与えてくれたが、うつ病の本態に迫るためには、さらなる知見の集積とともに、これらを有機的に結びつけていく作業が必要になるであろう。

文 献

- 1) 広瀬徹也．歴史・概念・分類．臨床精神医学講座 第4巻 気分障害(広瀬徹也，樋口輝彦編)．中山書店，東京，1998; 3-19.
- 2) 川上憲人．世界のうつ病，日本のうつ病 疫学研究の現在．医学のあゆみ，2006; **219**: 925-929.
- 3) Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F. The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res* 1994; **28**: 341-356.
- 4) Kunugi H, Ida I, Ohashi T, et al. Assessment of the dexamethasone/CRH test as a state-dependent marker for hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis abnormalities in major depressive episode: a Multicenter Study. *Neuropsychopharmacology* 2006; **31**: 212-220.
- 5) MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, et al. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; **100**: 1387-1392.
- 6) Gould E, Vail N, Wagers M, et al. Adult-generated hippocampal and neocortical neurons in macaques have a transient existence. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; **98**: 10910-10917.
- 7) Santarelli L, Saxe M, Gross C, et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003; **301**: 805-809.
- 8) Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Res Brain Res Rev* 2004; **45**: 104-114.
- 9) Fuchikami M, Morinobu S, Segawa M, et al. DNA methylation profiles of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene as a potent diagnostic biomarker in major depression. *PLoS One* 2011; **6**: e23881.
- 10) Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA et al. Effects of exercise training on older patients with major depression. *Arch Intern Med* 1999; **159**: 2349-2356.
- 11) Gustafsson G, Lira CM, Johansson J, et al. The acute response of plasma brain-derived neurotrophic factor as a result of exercise in major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2009; **169**: 244-248.
- 12) Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; **29**: 201-217.
- 13) Krishnadas R, Cavanagh J. Depression: an inflammatory illness? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; **83**: 495-502.
- 14) Wichers MC, Maes M. The role of indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon-alpha-induced depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004; **29**: 11-17.
- 15) Miller AH, Pariante CM, Pearce BD. Effects of cytokines on glucocorticoid receptor expression and function. Glucocorticoid resistance and relevance to depression. In: Dantzer R, Wollman EE, Yirmiya R, editor. Cytokines, stress and depression. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 107-116.
- 16) Slattery DA, Hudson AL, Nutt DJ. Invited review: the evolution of antidepressant mechanisms. *Fundam Clin Pharmacol* 2004; **18**: 1-21.
- 17) Kempton MJ, Salvador Z, Munafo MR, et al. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2011; **68**: 675-690.
- 18) Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, et al. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002; **34**: 13-25.
- 19) Hettema JM. Genetics of depression. *Focus* 2010; **8**: 316-322.