

特集 1 心と体を繋ぐグリア細胞—基礎から臨床まで

2. うつ病分子病態におけるグリア細胞の異常

小泉 修一^{1,3)}, 木下 真直²⁾

抄録: SSRI 型抗うつ薬フロキセチン (FLX) およびケタミンのグリア細胞, 特にアストロサイトに対する薬理作用から, うつ病分子病態におけるアストロサイトの役割を検証した。アストロサイトからの ATP 放出能低下はうつ病症状の原因となる。FLX 慢性投与はセロトニン取り込み阻害以外に, アストロサイト ATP 放出を亢進させ, ATP 受容体依存的に BDNF 産生をさせることで抗うつ作用を呈した。一方ケタミンは NMDA 拮抗型全身麻酔薬であるが, 麻酔用量よりも低濃度で即時的かつ持続的な抗うつ作用を示す。ケタミン高感受性 NMDA 受容体はアストロサイト特異的に存在し, ケタミンは本受容体を介してアストロサイトの可塑性を即時的かつ持続的に変化させ抗うつ作用を呈した。まったく異なる抗うつ薬であるが, アストロサイトに作用することで神経-グリア連関を正常化させる作用が認められ, 一部のメカニズムは共通していた。以上アストロサイトがうつ病の治療標的として有望である可能性が示唆された。

日本生物学的精神医学会誌 32 (1) : 6-12, 2021

Key words : astrocytes, ATP, adenosine, BDNF

はじめに

最近の脳科学の大きな進歩により, 脳機能に果たすグリア細胞の役割が次々と明らかにされている。また, 各種精神疾患および神経変性疾患におけるグリア細胞の異常も注目されるようになってきた。したがってこれら脳疾患治療の標的として, グリア細胞が重要な役割を有していることが示唆されているが, その全容はほとんど解っていない。例えば, 抗うつ薬が脳に達した場合には, 神経細胞よりも多い数のグリア細胞に何らかの薬理作用を起こすことが予想されるが, その様式, 治療効果との関連性等にはほとんど触れられていない。しかし, うつ病分子病態におけるグリア細胞の役割に関する研究が蓄積されてきた現在, 「治療薬の薬理作用」を切り口として, 病因としてのグリア細胞の異常, 治療標的と

してのグリア細胞の有用性が明らかにされつつある^{12, 38)}。本稿では, 代表的な選択的セロトニン再取り込み阻害型 (selective serotonin reuptake inhibitors:SSRI)抗うつ薬フルオキセチン (fluoxetine:FLX), さらに難治性のうつ病治療への速効性と有効性が期待されているケタミンの薬理作用を例として, 特にアストロサイトに注目して「うつ病分子病態におけるグリア細胞の役割」について論じる。

1. グリア細胞

ヒト脳には 1,000 億もの神経細胞が存在し, それらは 10^{14} 以上のシナプスにより結ばれ, 複雑な神経ネットワークを構築している。しかし, ヒト脳には神経細胞の数倍ものグリア細胞が存在し, それらは, シナプス, 軸索および樹状突起と接触し, 神経

Glial dysfunctions and depression

1) 山梨大学大学院総合研究部医学域 薬理学講座 (〒409-3898 山梨県中央市下河東 1110) Schuichi Koizumi : Department of Neuropharmacology, Interdisciplinary Graduate School of Medicine, University of Yamanashi. 1110 Shimokato, Chuo, Yamanashi 409-3898, Japan

2) 山梨大学大学院総合研究部医学域皮膚科学講座 (〒409-3898 山梨県中央市下河東 1110) Manano Kinoshita : Department of Dermatology, Interdisciplinary Graduate School of Medicine, University of Yamanashi. 1110 Shimokato, Chuo, Yamanashi 409-3898, Japan

3) 山梨大学 GLIA センター (〒409-3898 山梨県中央市下河東 1110) Schuichi Koizumi : Yamanashi GLIA center, University of Yamanashi. 1110 Shimokato, Chuo, Yamanashi 409-3898, Japan

【小泉 修一 E-mail : skoizumi@yamanashi.ac.jp】

細胞とコミュニケーションをとり、神経ネットワークの機能・構造を調整している。したがって、脳機能の中核である、情報発信・処理は、神経細胞活動だけでなく、神経細胞-グリア細胞コミュニケーションによって担われていることが明らかとなりつつある²⁰⁾。特にアストロサイトは、非常に細かい突起を多数有し、一つのアストロサイトが十数万ものシナプスと接触し、細胞外イオン恒常性維持、神経伝達物質の除去、アデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate : ATP) 等のグリア伝達物質放出およびエネルギー供給等を介し、神経細胞の活動を積極的に制御している^{15, 24, 29)}。このようなダイナミックなシナプス伝達制御に加え、アストロサイトはシナプス新生・刈り込みを制御することにより^{26, 27)}、神経ネットワークの切り替えを行っていることも明らかにされた。したがって、グリア細胞の異常は、種々の精神疾患、神経変性疾患と強く関連していることが示唆されている。

2. 細胞外 ATP (ATP_o) からみたうつ病の分子病態

上述したようにアストロサイトは種々グリア伝達物質を放出することでシナプス伝達を即時的に抑制し脳の生理および病態生理機能の実現で大きな役割を果たすが、その中で ATP_o は中心的な役割を果たす。最近このグリア由来 ATP_o とうつ病との関連性が注目されている。ストレスによる抑うつ行動の出現の有無でマウスを分類し、それぞれの脳内で変化する分子を半網羅的に定量解析した結果、抑うつともっとも強く相関したイベントはアストロサイトから放出される ATP_o の低下であった⁹⁾。さらに ATP_o を補充すると抑うつ行動が抑制されたことから、ATP_o 減少は結果ではなくうつ病の病因であることが明らかとなった。また糖尿病患者ではうつ病を合併するリスクが高まるが、インスリンはアストロサイトのインスリン受容体 (insulin receptor : IR) 刺激により ATP 開口放出を亢進させる。糖尿病患者ではこの機能が低下していることで、抑うつ作用が誘発される可能性が報告された。実際、IR 欠損動物はうつ様行動や不安用行動を呈し、ATP_o の補充でうつ様行動は抑制される⁸⁾。以上より、うつ病の分子病態がアストロサイトのグリア伝達機能 (ATP 放出能) 低下に起因していること、さらに抗うつ薬がアストロサイトのグリア伝達能に影響して治療効果を発揮する可能性が示唆される。

3. 抗うつ薬によるアストロサイトの機能変化

SSRI である FLX の慢性投与は、*in vitro* および *in vivo* 実験系両者において濃度依存的にアストロサイトの ATP_o を上昇させ、またこれは小胞型ヌクレオチド輸送体 (vesicular nucleotide transporter : VNUT) 依存的な開口放出の亢進であった²⁸⁾。この FLX の作用は、アストロサイト特異的に VNUT を欠損させたマウス (VNUT-KO マウス) では認められなかった。したがって FLX には、開口放出により ATP を放出させる作用があることが明らかとなった。

この FLX による ATP_o 上昇が、抗うつ作用の必要条件か否かを明らかにするため、尾懸垂試験テストにより無動時間を測定した。FLX の慢性投与は、野生型マウスでは強い抗うつ作用 (無動時間の短縮) を引き起こしたが、VNUT-KO マウスではそのような作用は認められなかった。逆にアストロサイト特異的に VNUT を過剰発現させたマウスでは、FLX の抗うつ効果が増強された。以上の結果は、FLX 慢性投与によりアストロサイトにおける VNUT 依存的な ATP 開口放出が亢進し、ATP_o が上昇することが FLX による抗うつ作用の必要条件であること、またアストロサイトの ATP 放出能を高めることが抑うつ効果出現の十分条件であること、を強く示唆するものである。

4. ATP_o 上昇による抗うつ作用の分子メカニズム

抗うつ薬の慢性投与により、GDNF, FGF-1 等種々の神経成長因子の発現が亢進することが知られている^{23, 44)}。特に脳由来神経成長因子 (brain-derived neurotrophic factor : BDNF) の発現亢進は、抗うつ薬が奏功するメカニズムとしてもっとも注目を集めている³⁴⁾。また、即効性のある抑うつ治療として知られる電気けいれん療法においても、BDNF 発現亢進が顕著に認められる³⁴⁾。BDNF は神経細胞に多く発現しており、ミクログリアには中程度、しかしアストロサイトでは少なく、海馬や大脳皮質ではほとんど認められない^{18, 39)}。FLX を 3 週間慢性投与すると、海馬錐体細胞層、歯状回神経細胞において、BDNF 発現が大きく亢進するが、このような抗うつ薬による BDNF の発現亢進はアストロサイトでも認められた。初代培養海馬アストロサイトを用いた検討でも、FLX は BDNF の遺伝子 *bdnf* およびタンパク発現を亢進させることが明らかとなっ

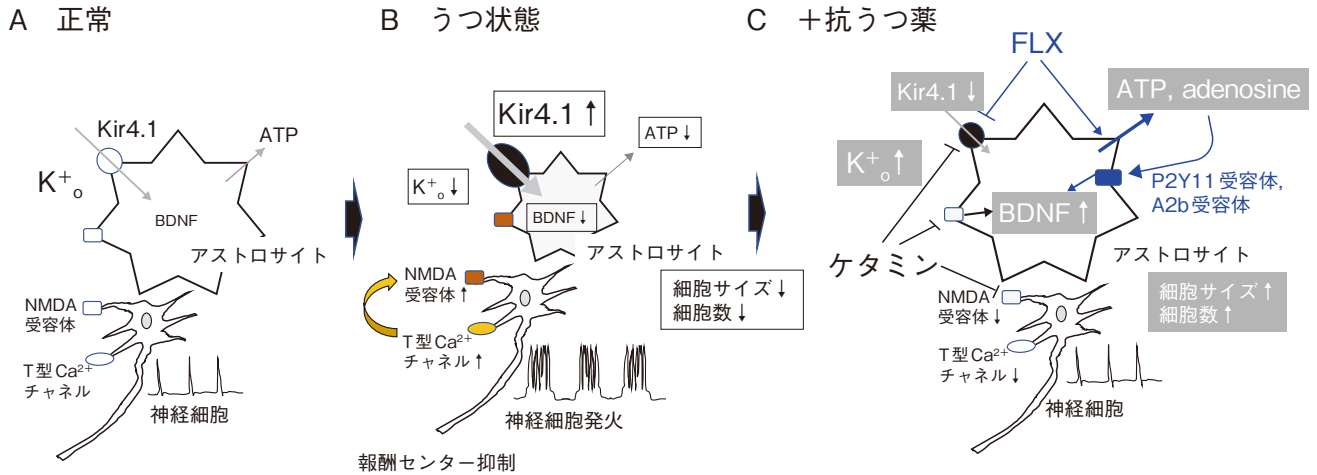


図 うつ状態のアストロサイトの変化及び抗うつ薬の作用

A 正常, B うつ状態 (黒字白地), C 抗うつ薬投与時のアストロサイトの变化 (白字灰地) を示し, それぞれが近傍神経細胞に対する影響を一部記載した。うつ状態では, アストロサイトの細胞数及びサイズが減少し, 脳の体積が低下する。さらに Kir4.1 発現が亢進し細胞外 K⁺ 濃度 K⁺ が低下する。これにより近傍神経細胞の過興奮により T 型 Ca²⁺ チャンネルの開口が亢進する。手綱核では神経細胞の T 型 Ca²⁺ チャンネル活性化により NMDA 受容体が開口し, 本神経細胞の異常な発火が生じる。これが投射先の報酬センターを抑制することでうつ状態となる (B)。FLX は Kir4.1 を抑制することで K⁺ を正常化させる。また ATP の開口放出を亢進させ, ATP 及びその代謝物 adenosine 依存的にアストロサイトの BDNF 産生を引き起こす。ケタミンは, 即時的に細胞サイズ及び細胞数を増大させ, 脳の体積を正常化させる。また Kir4.1 の膜移行を抑制することで K⁺ を正常化させる。さらにアストロサイトのケタミン高感受性 NMDA 受容体を抑制することで BDNF 産生を, 近傍の神経細胞の NMDA 受容体を抑制することで, うつ状態で認められた神経細胞の異常活性化を抑制する (C)。

た。アストロサイトにはセロトニントランスポーター²¹⁾ もノルアドレナリントランスポーター²²⁾ も発現しているが, FLX による BDNF 発現亢進は, これらの抑制とは無関係であった。しかし, ATP の P2Y11 受容体およびアデノシン A2b 受容体それぞれの拮抗薬で抑制された。したがって, FLX によりアストロサイトから放出された ATP はオートクラインシグナルとして, P2Y11 受容体に, また細胞外 ATP 分解酵素によりすばやく分解されてアデノシンとして A2b 受容体に作用することにより, BDNF の発現を引き起こしていることが示唆された。また FLX による *Bdnf* 発現亢進メカニズムは, cAMP/A キナーゼシグナルおよび CREB のリン酸化により, *Bdnf* の転写に起因することが明らかとなった。実際, P2Y11 受容体および A2b 受容体は共に Gs 共役型受容体である。さらに A キナーゼは, VNUT の発現も亢進させていることが明らかとなった。したがって, ATP のオートクラインシグナルはポジティブフィードバックシグナルとなり, ATP 開口放出をさらに亢進させていることが示唆された。非常に興味深いことに, 他の SSRI 型抗うつ薬であるパロキセチン, 三環系抗うつ薬であるイミプラミンにも, 上述したアストロサイトの BDNF 産生亢進作用が認められた。したがって, アストロサイトの BDNF 産生作用は, FLX に特化した作用で

はなく, ある程度抗うつ薬に共通した薬理作用である可能性が示唆された (図)。

5. ケタミンのグリア細胞への薬理作用からみたうつ病分子病態

ケタミンは NMDA 受容体拮抗作用を有する全身麻酔薬であるが, 近年は麻酔用量以下で, しかも単回投与で難治性うつ病に対する即時的かつ持続的治療効果が期待できる薬物として注目されている^{6, 46)}。ケタミンの強力な有効性により, うつ病の分子病態におけるグルタミン酸神経および NMDA 受容体の重要性が大きく注目されるようになってきている¹⁾。ケタミンによる抗うつ作用のメカニズムに関しては, 既に多くの総説にまとめられているが, 実はまだ不明点が多い^{14, 30, 41)}。NMDA 受容体を介した作用としては, 例えばケタミンは GABA 神経終末の NMDA 受容体抑制によりグルタミン酸シナプス伝達の脱抑制を起こすこと, またグルタミン酸神経スパインのシナプス外 NMDA 受容体抑制により eEF2 (eukaryotic elongation factor-2) の脱抑制を起こすことが知られ, 両者とも BDNF 産生亢進, AMPA 受容体の膜移行, スパイン成長・シナプス新生等により, グルタミン酸シナプス伝達を大きく亢進させる^{13, 30)}。しかし, NMDA 受容体に対して

より強い親和性を有する (S) - ケタミンの抗うつ作用が (R) - ケタミンのそれよりも弱いこと、ケタミンには複数の薬理作用があること⁴⁷⁾、他の NMDA 受容体拮抗薬が必ずしも同様の抗うつ作用を呈さないこと等、ケタミンが有する NMDA 受容体抑制以外の作用が抗うつ作用とリンクする可能性も充分考慮する必要がある¹⁹⁾。いずれにしても、上述したケタミンの神経細胞に対する作用からは、ケタミンの治療効果が投与後数時間で認められるという即時性や、単回投与でも数週間効果が持続するメカニズムを説明するのは困難である。

このように不明点が多いケタミンであるが、最近このケタミンのアストロサイトに対する作用が注目されている。NMDA 受容体は、GluN1, GluN2 および GluN3 のサブクラスの組み合わせによるヘテロ 4 量体から構成されるグルタミン酸作動性陽イオンチャンネルであり、主に神経細胞に発現・機能している。しかし唯一 GluN2C は、アストロサイトで優位に発現しており、これはげっ歯類でもヒトでも同様である (Brain RNA-Seq データベース, <https://www.brainrnaseq.org>)。興味深いことに、GluN2C を含む NMDA 受容体は、他の NMDA 受容体サブクラスと比べてケタミンに対する感受性が高い (IC₅₀ が 1 μ M 程度)。したがって、この麻酔用量以下の低濃度ケタミンによる抗うつ作用が、アストロサイトに発現するケタミン高感受性 GluN2C 受容体を介して実現されている可能性が示唆されている。

うつ病の病理像は多岐にわたるが、脳イメージング研究の進歩や死後脳の解析により、うつ病患者の海馬や前頭前野等特定の脳部位で、脳の体積が著しく減少していることが明らかとされている^{7, 40)}。このような体積変化は、神経細胞の変化というよりもむしろアストロサイト等のグリア細胞の変化に起因していることが示唆されている^{5, 10, 32, 33)}。FLX はこれら海馬アストロサイトの形態変化、体積低下を回復させるが、その場合には慢性的な投与が必要で作用発現までに時間を有する¹²⁾。これに対しケタミンは、即時的にアストロサイトの形態を変化させ、しかもその効果は単回投与でも持続し、これは種々の動物モデルの行動変化やヒトにおけるケタミンの治療効果とよく一致する^{3, 4)}。このように、ケタミンはアストロサイトの可塑性を即時的・持続的に変化させることが可能である。またこの形態変化により発現および機能が変化する分子も報告されている。例えばケタミンによるグルタミン酸トランスポーターの発現・機能の回復が起こること、これによりシナプス間隙のグルタミン酸回収および神経細胞へ

のグルタミン供給が亢進してグルタミン酸シナプス伝達が強化されること¹²⁾、アストロサイト小胞の放出を安定的に亢進してグリア伝達を亢進すること³¹⁾、またコネキシン 43 発現により神経-グリア細胞間コミュニケーションが亢進すること³⁷⁾ 等である。その中で、特に注目する分子が Kir4.1 の細胞膜への移動抑制作用である^{16, 42, 43)}。

6. Kir4.1 を介した アストロサイト-神経細胞連関

Kir4.1 はアストロサイト特異的に発現する内向き整流性 K⁺ チャンネルである。最近、手綱核アストロサイトの Kir4.1 の発現亢進・過剰活動が、うつ様行動の原因であることが証明された¹¹⁾。非常に興味深いことに、前述した FLX を含む SSIR 型抗うつ薬および三環系抗うつ薬には Kir4.1 を抑制するものが多い³⁵⁾。また Kir4.1 は、アストロサイトの BDNF 産生制御分子であることも報告されている³⁶⁾。つまり、FLX がアストロサイトの Kir4.1 を抑制することにより、ATP_o 放出亢進、BDNF 産生、さらに抗うつ作用を発現する可能性を示唆するものである。上述したケタミンが Kir4.1 の膜発現を抑制することを考慮すると、Kir4.1 は FLX およびケタミンが共通して制御するアストロサイトの分子として、さらにうつ病治療戦略を考えるうえで、非常に重要な標的である可能性が高い。

手綱核アストロサイト Kir4.1 により惹起される抑うつ作用亢進メカニズムもよく研究されている。アストロサイトで発現亢進した Kir4.1 は K⁺ の積極的な取り込みにより K⁺ を大きく低下させ、手綱核神経細胞の過分極を引き起こす。これにより T 型 Ca²⁺ チャンネルの開口し、これが NMDA 受容体を活性化させることで、手綱核神経細胞の強い発火を引き起こす⁴⁵⁾。手綱核神経細胞は報酬センターに投射してその活動を抑制することから、これらアストロサイト Kir4.1 に端を発した一連の応答がうつ症状誘発の原因と考えられている²⁵⁾。ケタミンは、NMDA 受容体を抑制することでこの手綱核神経の発火を抑制して抗うつ作用を示す⁴⁵⁾ (図参照)。上述したケタミンの作用は、アストロサイトに対する直接的作用ではないが、異常なグリア-神経細胞連関の遮断が抗うつ作用の本態であることを示唆しており、非常に重要な知見であると言える。さらに、ケタミンは Kir4.1 の発現・移動抑制作用^{17, 30)} というアストロサイトに対する直接的な薬理作用も有している。したがって、神経およびグリア細胞の両者

への作用を有する点が、ケタミンの強力かつ即時的な抗うつ作用発現と強くリンクする可能性も示唆されるが、詳細は今後の課題である。

おわりに

FLX とケタミンの薬理作用から、うつ病分子病態におけるアストロサイトの役割を論じた。治療効果が認められる薬物の薬理作用の解析から疾患の分子病態にアプローチする方法は、昔から用いられてきた。FLX ではセロトニン再取り込み以外のアストロサイト ATP 開口放出促進作用が、ケタミンでは麻酔用量未満で (高感受性 NMDA 受容体抑制, 又は別のメカニズムで) アストロサイトの形態回復作用が、それぞれ新たな抗うつ作用と関係する可能性を示した。ケタミンが難治性の大うつ病に有効で、しかも即時的な治療効果を呈するというさまざまな症例報告を鑑みると、ケタミンの発見は近年の精神疾患研究における画期的な発見であると言え、その薬理作用の丹念な解析はうつ病のまったく新しい分子病態を明らかにする可能性を有する。アストロサイトもそこに大きく関与すること考えられる。しかし、ケタミンの有害作用等負の側面は解決されていないし、治療対象者、分子メカニズムもまだまだ不明なことばかりである。したがって本稿は、ケタミンの臨床応用における有用性を積極的に強調するものではなく、ケタミンを切り口とすることで、まったく新しいメカニズムに基づいたうつ病分子病態の解明が期待できることを強調するものである。最近の大うつ病データベースを用いた大規模マルチスケール解析によると (遺伝子、発現変化、細胞構成、大脳皮質の解剖学的解析、大規模ネットワーク機能)、最重要因子として抽出された因子は、アストロサイト (とソマトスタチン陽性 GABA 神経) の異常であった²⁾。今後は、このようなデータ駆動型のマルチスケール解析と、治療効果と直結した薬剤の薬理作用を組み合わせた丹念な解析がますます重要となり、それにより真の分子病態の解明、さらに病因に基づいた治療戦略開発の実現が期待される。グリア細胞、特にアストロサイトは、その中で重要な位置を占めることが予想される。今後の研究の展開が待たれる。

また、開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Abdallah CG, Sanacora G, Duman RS, et al (2015) Ketamine and rapid-acting antidepressants : a window into a new neurobiology for mood disorder therapeutics. *Annu Rev Med*, 66 : 509-523.
- 2) Anderson KM, Collins MA, Kong R, et al (2020) Convergent molecular, cellular, and cortical neuroimaging signatures of major depressive disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 117 : 25138-25149.
- 3) Ardalan M, Elfving B, Rafati AH, et al (2020) Rapid effects of S-ketamine on the morphology of hippocampal astrocytes and BDNF serum levels in a sex-dependent manner. *Eur Neuropsychopharmacol*, 32 : 94-103.
- 4) Ardalan M, Rafati AH, Nyengaard JR, et al (2017) Rapid antidepressant effect of ketamine correlates with astroglial plasticity in the hippocampus. *Br J Pharmacol*, 174 : 483-492.
- 5) Banasr M and Duman RS (2008) Glial loss in the prefrontal cortex is sufficient to induce depressive-like behaviors. *Biol Psychiatry*, 64 : 863-870.
- 6) Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al (2000) Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*, 47 : 351-354.
- 7) Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, et al (2002) Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry*, 51 : 273-279.
- 8) Cai W, Xue C, Sakaguchi M, et al (2018) Insulin regulates astrocyte gliotransmission and modulates behavior. *J Clin Invest*, 128 : 2914-2926.
- 9) Cao X, Li LP, Wang Q, et al (2013) Astrocyte-derived ATP modulates depressive-like behaviors. *Nat Med*, 19 : 773-777.
- 10) Cotter D, Mackay D, Landau S, et al (2001) Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 58 : 545-553.
- 11) Cui Y, Yang Y, Ni Z, et al (2018) Astroglial Kir4.1 in the lateral habenula drives neuronal bursts in depression. *Nature*, 554 : 323-327.
- 12) Czeh B, Simon M, Schmelting B, et al (2006) Astroglial plasticity in the hippocampus is affected by chronic psychosocial stress and concomitant fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology*, 31 : 1616-1626.
- 13) Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, et al (2016) Synaptic plasticity and depression : new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med*, 22 : 238-249.
- 14) Duman RS, Sanacora G and Krystal JH (2019) Altered connectivity in depression : GABA and glutamate.

- mate neurotransmitter deficits and reversal by novel treatments. *Neuron*, 102 : 75–90.
- 15) Eroglu C and Barres BA (2010) Regulation of synaptic connectivity by glia. *Nature*, 468 : 223–231.
 - 16) Frizzo ME and Ohno Y (2021) Perisynaptic astrocytes as a potential target for novel antidepressant drugs. *J Pharmacol Sci*, 145 : 60–68.
 - 17) Fullana N, Gasull-Camos J, Tarres-Gatius M, et al (2020) Astrocyte control of glutamatergic activity : Downstream effects on serotonergic function and emotional behavior. *Neuropharmacology*, 166 : 107914.
 - 18) Gorba T and Wahle P (1999) Expression of TrkB and TrkC but not BDNF mRNA in neurochemically identified interneurons in rat visual cortex in vivo and in organotypic cultures. *Eur J Neurosci*, 11 : 1179–1190.
 - 19) Hashimoto K (2020) Molecular mechanisms of the rapid-acting and long-lasting antidepressant actions of (R) -ketamine. *Biochem Pharmacol*, 177 : 113935.
 - 20) Haydon PG (2001) GLIA : listening and talking to the synapse. *Nat Rev Neurosci*, 2 : 185–193.
 - 21) Hirst WD, Price GW, Rattray M, et al (1998) Serotonin transporters in adult rat brain astrocytes revealed by [³H] 5-HT uptake into glial plasmalemmal vesicles. *Neurochem Int*, 33 : 11–22.
 - 22) Inazu M, Takeda H and Matsumiya T (2003) Functional expression of the norepinephrine transporter in cultured rat astrocytes. *J Neurochem*, 84 : 136–144.
 - 23) Kajitani N, Hisaoka-Nakashima K, Morioka N, et al (2012) Antidepressant acts on astrocytes leading to an increase in the expression of neurotrophic/growth factors : differential regulation of FGF-2 by noradrenaline. *PLoS One*, 7 : e51197.
 - 24) Khakh BS and Sofroniew MV (2015) Diversity of astrocyte functions and phenotypes in neural circuits. *Nat Neurosci*, 18 : 942–952.
 - 25) Kim D, Cheong E and Shin HS (2018) Overcoming depression by inhibition of neural burst firing. *Neuron*, 98 : 878–879.
 - 26) Kim SK, Hayashi H, Ishikawa T, et al (2016) Cortical astrocytes rewire somatosensory cortical circuits for peripheral neuropathic pain. *J Clin Invest*, 126 : 1983–1997.
 - 27) Kim SK, Kato G, Ishikawa T, et al (2011) Phase-specific plasticity of synaptic structures in the somatosensory cortex of living mice during neuropathic pain. *Mol Pain*, 7 : 87.
 - 28) Kinoshita M, Hirayama Y, Fujishita K, et al (2018) Anti-depressant fluoxetine reveals its therapeutic effect via astrocytes. *EBioMedicine*, 32 : 72–83.
 - 29) Koizumi S, Fujishita K, Tsuda M, et al (2003) Dynamic inhibition of excitatory synaptic transmission by astrocyte-derived ATP in hippocampal cultures. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100 : 11023–11028.
 - 30) Krystal JH, Abdallah CG, Sanacora G, et al (2019) Ketamine : A paradigm shift for depression research and treatment. *Neuron*, 101 : 774–778.
 - 31) Lasic E, Rituper B, Jorgacevski J, et al (2016) Sub-anesthetic doses of ketamine stabilize the fusion pore in a narrow flickering state in astrocytes. *J Neurochem*, 138 : 909–917.
 - 32) Miguel-Hidalgo JJ, Baucom C, Dilley G, et al (2000) Glial fibrillary acidic protein immunoreactivity in the prefrontal cortex distinguishes younger from older adults in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 48 : 861–873.
 - 33) Murphy-Royal C, Gordon GR and Bains JS (2019) Stress-induced structural and functional modifications of astrocytes—Further implicating glia in the central response to stress. *Glia*, 67 : 1806–1820.
 - 34) Nibuya M, Morinobu S and Duman RS (1995) Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci*, 15 : 7539–7547.
 - 35) Ohno Y, Hibino H, Lossin C, et al (2007) Inhibition of astroglial Kir4.1 channels by selective serotonin reuptake inhibitors. *Brain Res*, 1178 : 44–51.
 - 36) Ohno Y, Kinboshi M and Shimizu S (2018) Inwardly rectifying potassium channel Kir4.1 as a novel modulator of BDNF expression in astrocytes. *Int J Mol Sci*, 19 : 3313.
 - 37) Okada M, Oka T, Nakamoto M, et al (2020) Astroglial connexin43 as a potential target for a mood stabiliser. *Int J Mol Sci*, 22 : 339.
 - 38) Sanacora G and Banasr M (2013) From pathophysiology to novel antidepressant drugs : glial contributions to the pathology and treatment of mood disorders. *Biol Psychiatry*, 73 : 1172–1179.
 - 39) Schmidt-Kastner R, Wetmore C and Olson L (1996) Comparative study of brain-derived neurotrophic factor messenger RNA and protein at the cellular lev-

- el suggests multiple roles in hippocampus, striatum and cortex. *Neuroscience*, 74 : 161-183.
- 40) Sheline YI (2003) Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry*, 54 : 338-352.
- 41) Singh I, Morgan C, Curran V, et al (2017) Ketamine treatment for depression : opportunities for clinical innovation and ethical foresight. *Lancet Psychiatry*, 4 : 419-426.
- 42) Stenovec M, Bozic M, Pirnat S, et al (2020) Astroglial mechanisms of ketamine action include reduced mobility of Kir4.1-carrying vesicles. *Neurochem Res*, 45 : 109-121.
- 43) Stenovec M, Li B, Verkhratsky A, et al (2020) Astrocytes in rapid ketamine antidepressant action. *Neuropharmacology*, 173 : 108158.
- 44) Takebayashi M, Hisaoka K, Nishida A, et al (2006) Decreased levels of whole blood glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in remitted patients with mood disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*, 9 : 607-612.
- 45) Yang Y, Cui Y, Sang K, et al (2018) Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression. *Nature*, 554 : 317-322.
- 46) Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, et al (2006) A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 63 : 856-864.
- 47) Zhang JC, Li SX and Hashimoto K (2014) R (-) -ketamine shows greater potency and longer lasting antidepressant effects than S (+) -ketamine. *Pharmacol Biochem Behav*, 116 : 137-141.

■ ABSTRACT

Glial dysfunctions and depression

Schuichi Koizumi^{1,3)}, Manano Kinoshita²⁾

1) *Department of Neuropharmacology, Interdisciplinary Graduate School of Medicine, University of Yamanashi*

2) *Department of Dermatology, Interdisciplinary Graduate School of Medicine, University of Yamanashi*

3) *Yamanashi GLIA center, University of Yamanashi*

We examined the role of astrocytes in the molecular pathogenesis of depression based on the pharmacological effects of the SSRI-type antidepressants fluoxetine (FLX) and ketamine on glial cells, especially astrocytes. In addition to inhibition of serotonin uptake, chronic administration of FLX had a role to enhance astrocytic ATP exocytosis and ATP receptor-dependent BDNF production, resulting in antidepressant effects. On the other hand, ketamine, well-known as a general anesthetic by inhibition of NMDA receptors, showed immediate and sustained antidepressant effects at concentrations lower than the anesthetic dose. The ketamine-hypersensitive NMDA receptors are astrocyte-specific, and ketamine produced immediate and sustained antidepressant effects by altering the plasticity of astrocytes through these receptors. Although they are completely different antidepressants, they share some common mechanisms of action by acting on astrocytes to normalize the neuro-glial coupling. These results suggest that astrocytes may be a promising therapeutic target for depression.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 32 (1) : 6-12, 2021)
