

特集 2 新規治療標的としてのグリアの可能性

3. 新規治療標的としてのミクログリアの可能性 —うつ病と認知症の共通病態としての神経炎症—

溝口 義人*

抄録: うつ病およびアルツハイマー型認知症 (AD) に共通する病態仮説として、神経炎症仮説、BDNF 仮説が注目されているが、病態には糖尿病、肥満などの生活習慣病も関与しており、薬物療法以外にも食事、運動、睡眠など日ごとの生活習慣を見直すことが、発症予防や治療において大変重要であると考えられる。また、うつ病および AD の病態にミクログリアの活性化が関与していると示唆されるが、加齢によるミクログリアの老化 (microglial senescence) にも着目することが大変重要であり、加齢により低下したミクログリアのアミロイド β (Amyloid- β : A β) 貪食能を高めるなど、残存するミクログリアの機能を保護し、高めることが新規治療標的として重要だと考えられる。

日本生物学的精神医学会誌 32 (1) : 38-43, 2021

Key words : depression, Alzheimer's disease, neuroinflammation, microglia, BDNF

1. うつ病はアルツハイマー型認知症発症の リスクファクターである

アルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease : AD) では認知機能が低下しはじめる少なくとも 15 年前に老人斑 (Amyloid- β plaques) が出現するとされ、老人斑の主成分であるアミロイド β (Amyloid- β : A β) の凝集を早期に発見し、かつ A β の凝集を防ぐことが根本的治療法 (disease-modifying therapy) と考えられている¹⁷⁾。

うつ病は AD 発症のリスクファクターであると以前から報告されている³²⁾。しかし、近年の amyloid positron emission tomography (PET) imaging を用いた研究では、地域在住の健常高齢者において、大脳皮質に A β が沈着している人ほど孤独感や寂しさを強く感じており³⁾、その後の経過においても抑うつ症状がより増悪すると報告された⁴⁾。これらの報告は抑うつあるいは不安が脳への A β 負荷の増大を反映しており、AD 発症の前駆期を早期診断する臨床的マーカーとなりうる可能性を示唆している。

2. うつ病と AD の共通病態としての 神経炎症仮説、ミクログリアの関与

4 大疾病であるがん、糖尿病、心血管疾患をはじめ、肥満などの生活習慣病、AD を含む神経変性疾患においてはいずれも慢性炎症が病態に深く関与している²³⁾。また、慢性疾患のリスクファクターである加齢 (aging) においても、細胞あるいは組織の加齢に伴う慢性炎症が関与する²⁴⁾。炎症が病的に持続する慢性炎症では、心理社会的ストレス、肥満、睡眠障害などが要因となり、血管内皮細胞やマクロファージなどが持続的に活性化した結果、産生・放出された炎症性サイトカイン (IL-1 β や TNF α など) が炎症を持続的に増幅させると考えられている²⁴⁾。

慢性炎症とうつ病の関連についての報告も相次いでおり¹¹⁾、幼少期に血清 IL-6 濃度が高いほど、青年期にうつ病を発症するリスクが濃度依存的に高まると報告される¹⁴⁾ など、幼少期の心理社会的ストレスが免疫系に長期的に影響を及ぼす可能性が示唆されている。また、AD 患者の末梢血においても、炎症性サイトカインの増加が検出されている⁴²⁾。

Finding a new therapeutic target of both depression and dementia by focusing on microglia-mediated neuroinflammation as a common pathophysiological processes

* 佐賀大学医学部 精神医学講座 (〒 849-8501 佐賀県佐賀市鍋島 5-1-1) Yoshito Mizoguchi : Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Saga University. 3-1-1 Nabeshima, Saga, Saga 849-8501, Japan

【溝口 義人 E-mail : ymizo@cc.saga-u.ac.jp】

a. ミクログリアの役割

脳内ではミクログリア (microglia) が神経炎症 (neuroinflammation) に重要な役割を担っている^{12, 27, 30)}。ミクログリアは中胚葉由来の免疫担当細胞で、発達初期に脳内に入り、成熟した脳では樹状に突起を伸展して ramified 状 (resting microglia) となり、全脳にほぼ均一に分布する。また、ミクログリアは感染、組織損傷、虚血や神経変性などに応答し活性化される (activated microglia) と、標的部位において、 $A\beta$ などの異物を貪食し、炎症性サイトカインやフリーラジカルなどの細胞障害因子だけではなく、脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor : BDNF) を含む神経栄養因子も産生し放出する¹³⁾。さらに、ミクログリアは突起を積極的に動かしながら細胞外環境を監視し、シナプス除去を含む神経回路形成や神経可塑性に関与することが報告されている。このようにミクログリアは神経炎症のみではなく、神経回路形成や神経伝達の恒常性維持においても重要な役割を担っている^{1, 35)}。

b. うつ病におけるミクログリアの活性化

活性化したミクログリアを標識する PET imaging によると、うつ病患者の抑うつ症状と前頭前皮質、前帯状皮質および海馬におけるミクログリアの活性化が正の相関を示すことが明らかになり³⁹⁾、特に自殺念慮の強さがミクログリアの活性化と相関することが報告された¹⁰⁾。また、ラットにおける反復的な社会敗北ストレスモデルにおいては、交感神経系 (sympathetic nervous system : SNS) を介して骨髄造血が促進され、未熟な単球が脳内に移行して、ミクログリアを活性化することが報告されており、心理社会的ストレスによる情動反応 (不安様行動) により、末梢由来の単球と脳内ミクログリアが相互に神経炎症を増幅させると示唆されている¹⁹⁾。またラットを含む動物モデルにおいて、ミクログリアの活動には概日リズムがあると報告されており、断眠などによって概日リズムが崩れると、ミクログリアが過剰に活性化されることがわかっている¹⁶⁾。

c. AD におけるミクログリアの活性化

ミクログリアの活性化が AD に関与することはかなり以前から知られている³¹⁾。AD 患者の死後脳を用いた免疫組織学的研究では、老人斑の周囲に、細胞体が腫大し、突起が太く、活性化したミクログリアが顕著に認められ¹⁸⁾、また $A\beta$ がミクログリア活性化を誘導することが *in vitro* 実験で確認されてい

た²⁰⁾。以上の報告は、活性化したミクログリアを適度に抑制する治療法が、うつ病および AD の発症予防あるいは症状緩和に有効であることを示唆している。

ところが最近の PET imaging によると、ミクログリアの活性化は AD 発症の前駆期に認められており、認知機能低下の進行がより遅い AD 患者群のほうが、ミクログリアがより活性化していることが判明し、ミクログリアの活性化は AD において、脳萎縮および認知機能低下を抑制している可能性が示唆されている^{7, 8)}。また、AD 患者の死後脳において、 $A\beta$ の凝集過程を観察すると、活性化したミクログリアではなく、退行変性したミクログリア (dystrophic microglia) が主として認められる。ミクログリアが加齢の影響を受けて退行変性し、 $A\beta$ 貪食能が低下すると、ミクログリアの脳保護作用がさらに低下し、AD 発症のリスクが高まると考えられている⁴¹⁾。また、AD 患者の遺伝子解析においては、Triggering receptor expressed on myeloid cells-2 (TREM2) などミクログリアの $A\beta$ 貪食能に主としてかわるタンパクの遺伝子がリスク因子として見いだされており⁴⁰⁾、ミクログリアにおいて TREM2 の機能が低下すると、 $A\beta$ 貪食能が低下し、AD を発症すると考えられている²⁾。

以上、うつ病および AD の病態に神経炎症、特にミクログリアの活性化が関与すると示唆されているが、加齢によるミクログリアの老化 (microglial senescence) にも着目することが大変重要であり³⁶⁾、近年それらに関連する報告が相次いでいる^{28, 38)}。

3. うつ病と AD の共通病態としての脳由来神経栄養因子 (BDNF) 仮説、ミクログリアの関与

BDNF は分子量 2 万 8000、119 個のアミノ酸からなる蛋白で、海馬および大脳皮質においてもっとも多く生成され、ニューロンやミクログリアを含むグリア細胞により産生される。BDNF は特異的な TrkB (tropomyosin receptor kinase B) 受容体に結合後、神経細胞の分化、成熟および生存、軸索伸長やシナプス形成など神経系の発達や、神経伝達の修飾、神経再生さらに学習、記憶においても重要な役割を担っている³⁷⁾。興味深いことに、BDNF は骨格筋、膵臓、腎臓、血管内皮細胞、血中免疫担当細胞などでも産生され、膵 β 細胞、肝細胞、骨格筋細胞などに直接作用し、末梢組織のエネルギー代謝に

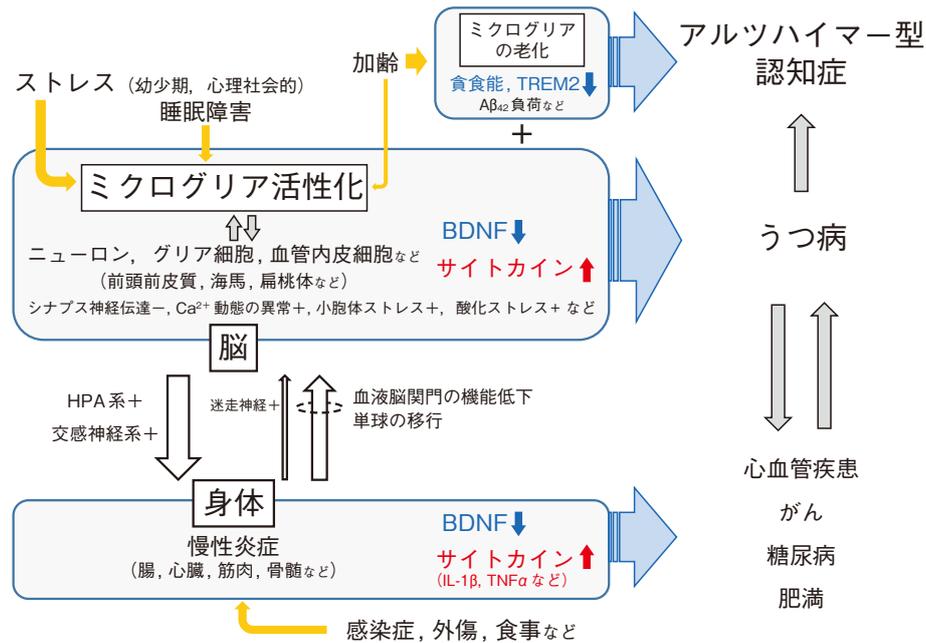


図 うつ病とアルツハイマー型認知症の共通病態としての神経炎症仮説, BDNF 仮説, 脳内マイクログリアの関与

略語: Aβ: Amyloid beta, HPA: hypothalamic-pituitary-adrenal (文献25を改編)

も関与している³⁴⁾。

a. うつ病とADの共通病態としてのBDNF仮説

糖尿病, 心血管疾患, 肥満など慢性炎症関連疾患患者においては, 血中 BDNF 濃度がいずれも低値を示す。また, 慢性炎症疾患の発症予防に有効であると実証されている運動 (エクササイズ) は骨格筋細胞を含む末梢組織における BDNF の発現を増加させることが知られており, 慢性炎症疾患における共通の機序として, BDNF の役割が注目されている³⁴⁾。一方, うつ病患者の血清 BDNF 濃度は健常者と比較して低下しており, 抗うつ薬治療後に濃度が上昇すると報告される²⁶⁾ など, うつ病における BDNF の機能低下が示唆されている。また, AD 患者においても血清 BDNF 濃度は健常者と比較して低下しており, 認知症治療薬ドネペジルによる治療後に濃度が健常者レベルにまで回復すると報告されている¹⁵⁾。さらに, 認知機能低下のない高齢者を約 10 年間フォローアップした研究では, 血清 BDNF 濃度が高い人ほど, その後に AD を発症するリスクが低いとの報告がある⁴⁴⁾。これらから, うつ病と AD の共通病態として BDNF の機能低下が示唆される (図)。

b. BDNF はマイクログリア活性化を抑制する

BDNF の作用は炎症性サイトカインで抑制され

る⁴³⁾ ことが知られているが, BDNF はマイクログリアの生存および増殖においても重要であり, ミクログリアにおける BDNF の発現を阻害すると, ミクログリアの機能が低下し, シナプス形成および運動学習が抑制される³³⁾。筆者らは, BDNF がマイクログリア細胞内 Ca²⁺シグナリングを制御し, 一酸化窒素 (nitric oxide: NO) の産生・放出を抑制するなど, ミクログリアの活性化を抑制することを報告した^{21, 22)}。

4. AD の発症を予防するために

健常高齢者において, 1 日 40 分間のウォーキングを 1 年間継続すると, 血清 BDNF 濃度が上昇し, 海馬の体積が増加し, 空間記憶が改善するとの報告がある⁶⁾。血清 BDNF 濃度は加齢に伴い低下するが, 血清 BDNF 濃度は認知機能 (特に空間記憶) と正の相関を示すとされており⁵⁾, 適度な運動により BDNF の機能を高め, 認知機能を維持できる可能性が示唆される。AD の発症を予防するうえで有効な 7 つの是正可能なリスクファクターとして, うつ病, 糖尿病, 高血圧, 肥満, 身体不活動 (physical inactivity) などが挙げられている²⁹⁾。うつ病と AD に共通する病態仮説として, 神経炎症仮説, BDNF 仮説が注目されているが, 病態には糖尿病, 肥満などの生活習慣病も関与しており, 薬物療法以外にも

食事、運動、睡眠など日ごろの生活習慣を見直すことが、発症予防や治療において大変重要であると考えられる²⁵⁾。

筆者らは認知症の症状改善薬 (symptomatic drugs) として使用されるドネペジルがミクログリアに直接作用し、炎症性サイトカインの発現を抑制する一方で、異物貪食能を高める作用を有することを *in vitro* 実験で報告した⁹⁾。認知症におけるミクログリアの役割に着目すると、加齢あるいはストレス負荷に伴う Dystrophic microglia が病態に主として関与しており、残存するミクログリアの機能 (とくに貪食能) を保護することが新規治療標的として重要だと考えられる。

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) Badimon A, Strasburger HJ, Ayata P, et al (2020) Negative feedback control of neuronal activity by microglia. *Nature*, 586 : 417-423.
- 2) Deczkowska A, Weiner A and Amit I (2020) The Physiology, Pathology, and Potential Therapeutic Applications of the TREM2 Signaling Pathway. *Cell*, 181 : 1207-1217.
- 3) Donovan NJ, Okereke OI, Vannini P, et al (2016) Association of higher cortical amyloid burden with loneliness in cognitively normal older adults. *JAMA Psychiatry*, 73 : 1230-1237.
- 4) Donovan NJ, Locascio JJ, Marshall GA, et al (2018) Longitudinal association of amyloid beta and anxious-depressive symptoms in cognitively normal older adults. *Am J Psychiatry*, 175 : 530-537.
- 5) Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, et al (2010) Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume. *J Neurosci*, 30 : 5368-5375.
- 6) Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, et al (2011) Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108 : 3017-3022.
- 7) Hamelin L, Lagarde J, Dorothée G, et al (2016) Early and protective microglial activation in Alzheimer's disease : a prospective study using 18F-DPA-714 PET imaging. *Brain*, 139 : 1252-1264.
- 8) Hamelin L, Lagarde J, Dorothée G, et al (2018) Distinct dynamic profiles of microglial activation are associated with progression of Alzheimer's disease. *Brain*, 141 : 1855-1870.
- 9) Haraguchi Y, Mizoguchi Y, Ohgidani M, et al (2017) Donepezil suppresses intracellular Ca²⁺ mobilization through the PI3K pathway in rodent microglia. *J Neuroinflammation*, 14 : 258.
- 10) Holmes SE, Hinz R, Conen S, et al (2018) Elevated translocator protein in anterior cingulate in major depression and a role for inflammation in suicidal thinking : A Positron Emission Tomography Study. *Biol Psychiatry*, 83 : 61-69.
- 11) 岩田正明 (2020) うつ病の炎症性神経障害仮説. *精神科臨床 Legato*, 3 : 22-27.
- 12) Kato TA, Watabe M and Kanba S (2013) Neuron-glia interaction as a possible glue to translate the mind-brain gap : a novel multi-dimensional approach toward psychology and psychiatry. *Front Psychiatry*, 21 : 4 : 139.
- 13) Kettenmann H, Hanisch UK, Noda M, et al (2011) Physiology of microglia. *Physiol Rev*, 91 : 461-553.
- 14) Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, et al (2014) Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life : a population-based longitudinal study. *JAMA Psychiatry*, 71 : 1121-1128.
- 15) Leyhe T, Stransky E, Eschweiler GW, et al (2008) Laske C. Increase of BDNF serum concentration during donepezil treatment of patients with early Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 258 : 124-128.
- 16) Madore C, Yin Z, Leibowitz J, et al (2020) Microglia, lifestyle stress, and neurodegeneration. *Immunity*, 52 : 222-240.
- 17) McDade E and Bateman RJ (2017) Stop Alzheimer's before it starts. *Nature*, 547 : 153-155.
- 18) McGeer PL, Itagaki S, Tago H, et al (1987) Reactive microglia in patients with senile dementia of the Alzheimer type are positive for the histocompatibility glycoprotein HLA-DR. *Neurosci Lett*, 79 : 195-200.
- 19) McKim DB, Niraula A, Tarr AJ, et al (2016) Neuroinflammatory dynamics underlie memory impairments after repeated social defeat. *J Neurosci*, 36 : 2590-2604.
- 20) Meda L, Cassatella MA, Szendrei GI, et al (1995) Activation of microglial cells by beta-amyloid protein and interferon-gamma. *Nature*, 374 : 647-650.
- 21) Mizoguchi Y, Monji A, Kato T, et al (2009) Brain-

- derived neurotrophic factor (BDNF) induces sustained elevation of intracellular Ca^{2+} in rodent microglia. *J Immunol*, 183 : 7778-7786.
- 22) Mizoguchi Y, Kato TA, Seki Y, et al (2014) Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) induces sustained intracellular Ca^{2+} elevation through the up-regulation of surface transient receptor potential 3 (TRPC3) channels in rodent microglia. *J Biol Chem*, 289 : 18549-18555.
- 23) 溝口義人, 門司 晃 (2014) 免疫系と精神疾患—BDNF と細胞内 Ca^{2+} シグナリングの関与. *精神神経誌*, 116 : 832-841.
- 24) Mizoguchi Y and Monji A (2017) TRPC channels and brain inflammation. *Adv Exp Med Biol*, 976 : 111-121.
- 25) 溝口義人, 門司晃 (2019) うつ病と認知症の共通病態としての神経炎症. *日本医事新報*, 4942 : 28-34.
- 26) Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, et al (2014) Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression : evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N = 9484) . *Mol Psychiatry*, 19 : 791-800.
- 27) Monji A, Kato TA, Mizoguchi Y, et al (2013) Neuroinflammation in schizophrenia especially focused on the role of microglia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 42 : 115-121.
- 28) Mrdjen D, Pavlovic A, Hartmann FJ, et al (2018) High-dimensional single-cell mapping of central nervous system immune cells reveals distinct myeloid subsets in health, aging, and disease. *Immunity*, 48 : 380-395.
- 29) Norton S, Matthews FE, Barnes DE, et al (2014) Potential for primary prevention of Alzheimer's disease : an analysis of population-based data. *Lancet Neurol*, 13 : 788-794.
- 30) Ohgidani M, Kato TA, Setoyama D, et al (2014) Direct induction of ramified microglia-like cells from human monocytes : dynamic microglial dysfunction in Nasu-Hakola disease. *Sci Rep*, 14 : 4 : 4957.
- 31) 尾内康臣 (2020) アルツハイマー病における異常タンパクと神経炎症のヒト脳内連関の可視化. *老年精神誌*, 31 (3) : 264-270.
- 32) Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, et al (2006) Depression and risk for Alzheimer disease : systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 63 : 530-538.
- 33) Parkhurst CN, Yang G, Ninan I, et al (2013) Microglia promote learning-dependent synapse formation through brain-derived neurotrophic factor. *Cell*, 155 : 1596-609.
- 34) Pedersen BK (2019) Physical activity and muscle-brain crosstalk. *Nat Rev Endocrinol*, 15 : 383-392.
- 35) Ransohoff RM (2016) A polarizing question : do M1 and M2 microglia exist? *Nat Neurosci*, 19 : 987-991.
- 36) Ransohoff RM (2016) How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. *Science*, 353 : 777-783.
- 37) Rose CR, Blum R, Kafitz KW, et al (2004) From modulator to mediator : rapid effects of BDNF on ion channels. *Bioessays*, 26 : 1185-1194.
- 38) Saez-Atienzar S and Masliah E (2020) Cellular senescence and Alzheimer disease : the egg and the chicken scenario. *Nat Rev Neurosci*, 21 : 433-444.
- 39) Setiawan E, Wilson AA, Mizrahi R, et al (2015) Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA Psychiatry*, 72 : 268-275.
- 40) Sims R, van der Lee SJ, Naj AC, et al (2017) Rare coding variants in *PLCG2*, *ABI3*, and *TREM2* implicate microglial-mediated innate immunity in Alzheimer's disease. *Nat Genet*, 49 : 1373-1384.
- 41) Streit WJ, Khoshbouei H and Bechmann I (2020) Dystrophic microglia in late-onset Alzheimer's disease. *Glia*, 68 : 845-854.
- 42) Swardfager W, Lanctôt K, Rothenburg L, et al (2010) A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*, 68 : 930-941.
- 43) Tong L, Prieto GA, Kramár EA, et al (2012) Brain-derived neurotrophic factor--dependent synaptic plasticity is suppressed by interleukin-1 β via p38 mitogen-activated protein kinase. *J Neurosci*, 32 : 17714-17724.
- 44) Weinstein G, Beiser AS, Choi SH, et al (2014) Serum brain-derived neurotrophic factor and the risk for dementia : The Framingham Heart Study. *JAMA Neurol*, 71 : 55-61.

■ ABSTRACT

Finding a new therapeutic target of both depression and dementia by focusing on microglia-mediated neuroinflammation as a common pathophysiological processes

Yoshito Mizoguchi

Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Saga University

As underlying pathological hypotheses of both depression and Alzheimer's disease (AD), neuroinflammation hypothesis and BDNF hypothesis are recently drawing attention. In addition, lifestyle-related diseases such as diabetes and obesity are also involved in the pathogenesis of both depression and AD, indicating that it is very important to review daily lifestyles such as diet, exercise, and sleep to prevent and delay the onset of depression and AD. Moreover, activation of microglia is also involved in the pathophysiology of depression and AD. Recent reports suggest that microglial senescence as a new therapeutic target to protect and potentiate the function of residual microglia, including phagocytic activity of amyloid- β ($A\beta$).

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 32 (1) : 38-43, 2021)
