

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**2. モノアミンによるシナプス制御理解を起点とした精神疾患トランスレーション研究**

柳下 祥*

抄録：生物医学研究ではゲノム変異などの病因を動物モデルで再現し、この動物モデルで病態を解明することで、新規診断手法や治療薬開発をするというのが定石である。しかし、統合失調症をはじめとした精神疾患のゲノム研究からほとんどの精神疾患は少数のゲノム変異で今のところ説明できず、単純にこのアプローチをとるのは難しいことがわかってきている。また臨床研究で多様な環境因子が同定されているが、環境因子の動物モデルへの翻訳はゲノム変異のように明瞭ではない。一方、モノアミンは薬物療法の標的でありその重要性・関与は明らかであるが、意外にも多様なモノアミンが多様な受容体に対してどのように作用して脳機能を調節しているのか基本的なことがよくわかっていない。このような状況で動物モデル研究を進めるには、精神疾患の症状が生じる神経回路・分子シナプス細胞機序をモノアミンを基軸に明らかにし、このような神経基盤が遺伝環境要因によりどのように影響を受けるのかを探索することで突破口がみえてくるものと考えている。

日本生物学的精神医学会誌 35 (1) : 6-9, 2024

Key words : monoamines, synapses, plasticity, learning, symptoms

医学一般において疾患状態には対応する生物学的な状態=病態が存在すると考えられ、精神疾患の場合には脳を中心とした脳状態の変化が病態の主座として想定される。この変化を起こす原因が病因 (etiology) であり、病因を動物モデルなどで再現し、病態モデルを作り病態を正常化する生物学的な根治療法を探索することが医学研究の大きな枠組みである。精神疾患においても同様のモデルがおそらく考えられており、本質的な病態や病因の探索が優先されてきた。最近も統合失調症の数パーセントにおいて神経に対する自己抗体が同定され³⁾、この自己抗体が病因の本質であれば自己抗体を除去するという新しい治療の可能性が拓かれる。

ところが精神疾患のゲノム研究や脳画像研究で明らかになってきたのは精神疾患は原因となりえるゲノム変化は多様でありまれに強い効果量をもつ変異もある一方、多くは弱い効果の累積であることであった。加えて疾患状態の脳を調べると生物学的にも異種性の高い集合体であるということも明らかになってきている。原因遺伝子が少数に絞られればそのノックアウトなどにより変化する脳機序を動物モ

デルで描き、それを本質的な病態と考えることが可能であるが、このような精神疾患研究に基づく単純な病因と本質的な病態というモデルを想定した研究が難しい。

モノアミン仮説は統合失調症やうつ病の症状を改善する抗精神病薬や抗うつ薬がモノアミンを標的とすることなどから提唱されてきた。このモノアミン仮説は症状改善につながるという意味では有効であるが、主な問題としては病因に対する説明がないことが挙げられる。単純にはうつ病においてはセロトニン濃度が低下すること、統合失調症においてはドーパミン濃度が上昇することが予想される。前者については事実性ははっきりしないが、後者については PET のメタ解析で線条体領域におけるドーパミン放出上昇がわかってきている²⁾。しかし、ゲノム変異や環境因子などによりドーパミン放出が上昇する機序の明瞭な説明は現在のところないため状態の説明に留まっている。

病態は同時に主観的な体験である症状を引き起こすが、医学一般においてはこの症状は本質ではないと考えられる傾向にある。例えば骨折においては骨

Translational research of psychiatric disorders based on an understanding of monoaminergic regulation of synaptic function

* 東京大学大学院医学系研究科 (〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1) Sho Yagishita : Graduate School of Medicine, the University of Tokyo. 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan

【柳下 祥 E-mail : syagishita@m.u-tokyo.ac.jp】

が折れていることが病態の本質であり、治療は折れた骨を戻すことである。この病態は痛みを伴うが、痛みの対処は一過性に必要であれ、病態を本質的には治さない対症療法とされる。同様に急性心筋梗塞において胸痛に対処するにしても、本質的には閉塞した冠動脈を再開通する必要がある。そして、さらなる原因となる動脈硬化、その原因となる高脂血症や高血圧といった因果の連鎖に対応することが二次予防となる。このような本質病態の探索の一方、症状を生み出す神経基盤を探索することはあまり注目されてこなかった。具体的には疾患の病因候補となる遺伝子変異や自己抗体が同定され、これを用いて動物モデルで検証すると社会性や作業記憶障害などが観察されればそれでよいとする立場である。つまり、なぜ・どのような機序で病因モデルから行動変化が生まれるのか、ということは問題設定しない。

精神疾患において症状は副次的なものではなく、日常生活の妨げとなる本態そのものであると考えることもできる。こう考えた場合にはむしろ各症状がどのような神経基盤から生じるのか理解する意義はある。最近になって意欲の低下の原因となる神経回路、幻聴、作業記憶障害を生み出すシナプス神経回路基盤の探索が動物モデルにおいてもなされるようになってきた。このような研究の背景には神経回路活動の可視化や操作などの最近の顕著な技術進展がある。

動物モデルにおいて研究する際には、症状に関与する神経基盤を同定し、その基盤に対して各種の病因モデルがどのような影響をもつのかを探索することが可能である。特にレアバリエーションの遺伝子変異動物モデルを研究する際に、この動物を系統的に調べた際にこの遺伝子変異の特徴なのか、何か疾患の特徴を説明するような変化なのかの区別が難しい。このため被説明変数となる神経回路が事前に同定されていることが研究上有用と考えられる。さらに複数の病因モデルから同様な神経回路変化が生じたり、ある病因でのみみられるといったことが生じると予想される。遺伝子変異は多くの細胞に影響し、影響された神経細胞同士は相互接続しているのでどの細胞から変化が始まるのかという因果的な説明は難しい可能性も高い。しかし、ネットワークとして脳の状態がある状態から別の状態に変遷した状態として捉えることはできる可能性がある。

上記のような背景のもと、筆者はモノアミンによるシナプス制御理解を起点とした精神疾患トランスレーション研究を考えている。モノアミンを標的とした薬物は症状を改善させるため、モノアミンと症

状には近接的な関係が期待される。しかし、モノアミンはどのように脳機能を制御しているのか、実のところよくわかっていないことが多い。薬理的にはモノアミンは受容体の刺激ということになるが、実際にどのような細胞機序を制御し、それが回路レベルでどのような意味をもち、行動をどのように制御するのかを明らかにする必要がある。次にゲノム変異や環境因子とモノアミン変化がどのように関係するのかという病因的な探索である。ドーパミンやセロトニン神経の発火は複雑なパターンを呈する。そして複雑なパターンを投射先が検出するのにも複雑な細胞機能制御がかかわっている。このため直接モノアミン合成酵素や受容体にゲノム変異がないとしてもモノアミン機能を変調させることは容易に想像される。この病因とモノアミンの上流下流までを含めたモノアミン系の関係の探索が必要であろう。まとめると、モノアミン作用の生理学を精緻に進め、その生理学に立脚して多様な病因とモノアミン系の変化の対応(もしくは対応しないことの確認)を調査していくというアプローチが重要と考えている。

モノアミンは中脳に起始核があり脳の広範囲に投射している。これにより脳全体に注意や情動などの情報を伝達する役割があると考えられている。脳は環境と相互作用しながら環境に働きかけ、環境の信号に基づき脳に環境の情報を内在化し、次の行動を調節する器官と捉えることができるが、モノアミンはこのような行動調節、学習記憶、記憶に基づく意欲の調節を担う分子である⁶⁾。このため環境に応じてその場で“適切”とされる認知行動が起こせない状態が生じることへの関与も考えることができ、なぜモノアミン標的薬が治療薬になってきたのかを端的に理解できると考えている。

モノアミン神経は多くの脳部位から入力を受け、発火パターンなどの機能を制御されている。このことからモノアミン活動パターンの変調は全脳の不調に伴い生じることが容易に予想される。つまり仮に病因関連因子がモノアミン神経細胞に直接影響を与えないとしても、モノアミン機能は変化しうる。別の観点としては、モノアミンには脳全体にかかわる情報が一旦集約され全脳に情報伝搬するので、脳状態の変化を理解する足がかりとして有用であるともいえる。

モノアミンの投射先で放出されたモノアミンは主に G タンパク 共役型受容体 (G protein-coupled receptor : GPCR) に結合して作用する。特に cyclic adenosine monophosphate (cAMP) の産生を促進または抑制する Gs/Gio 共役型の受容体が多い。Gq

もある。このような薬理的な記述はよく知られている。モノアミン神経は投射先ではグルタミン酸のように1対1のシナプスをつくらずにシナプス小胞から領域に放出し、局所濃度の上昇をさせるという空間的に広がりのある作用が特徴である。このため投射先の細胞群としては状況に応じて濃度が上昇または低下する信号を受け取るものと考えられる。

最近、モノアミンの光センサーが開発され投射先での実際の動態がわかってきている⁴⁾。よく知られているドーパミンの報酬予測誤差信号様のパターン以外にもノルアドレナリンやセロトニンが秒単位および分・時間単位で濃度変化の様子がわかってきている。領域や行動ごとに多様性をもった信号を送っていることがわかる。多様ではあるが、光遺伝学による同期的な操作の解釈が可能であるなど、現代の神経科学技術で検証可能な程度の複雑さであることは特記すべきことであろう。

では具体的に脳領域ごとにどの細胞のどの細胞内領域にどのような濃度レンジ・時定数で作用し、具体的にどのような神経活動を調節しているのか？このような観点で特に可塑性とモノアミン・学習の関係を調べてきた。

シナプス可塑性はグルタミン酸作動性シナプスで生じるものが興奮性伝達を担うため主要なものと考えられている。海馬や側坐核、前頭葉などではグルタミン酸入力に樹状突起スパインという構造に主に入力する。2光子アンケーシング法を用いるとこの一つひとつのスパインの特性を調査可能である。これまでにスパインの構造・体積と機能・電流が相関することがわかっている。さらに長期増強刺激によりこのスパイン体積が増大し、電流が上昇する。このような調査は従来は海馬培養幼弱スライスで行われてきたが、筆者は急性スライスおよび実際に学習行動が生じる生後40日前後のマウスで可能にする技術開発を行ってきた。なお、それ以上の日齢になるとさらに実験が難しい。

側坐核に報酬などに基づく学習中にドーパミン予測誤差信号と言われる一過性の濃度上昇や低下(ドーパミン dip) がみられることがよく知られているが、このようなドーパミン一過性変化信号が具体的に投射先の神経細胞で検出される機序を調べてきた^{1, 5, 7, 8)}。線条体・側坐核領域はGs共役型のGPCRであるドーパミンD₁受容体を発現する細胞とGi/oを発現する細胞が半数程度ずつ存在する。D₁細胞においてはドーパミン一過性上昇がグルタミン酸入力の直後にあると単一スパインレベルでスパイン増大が生じ、D₂細胞はドーパミン一過性低

下を検出して可塑性を起こすことがわかってきた。このような可塑性機序が具体的にどのような行動を制御するのかを探索した。その結果、報酬によるドーパミン一過性上昇はD₁細胞により報酬予測を形成するが^{5, 8)}、この予測は汎化といって経験していないが物理的に近い知覚信号にまで広がって予測を形成していた¹⁾。一方、この汎化した予測が間違っていたときにはドーパミン dip が生じ、D₂細胞がD₂受容体を介して訂正していた。依存を起こさない程度、すなわちドーパミン上昇が生じない程度の覚醒剤の少量投与であってもドーパミン dip が障害され、D₂細胞の可塑性と弁別学習が障害された¹⁾。このようなことからドーパミン dip 障害があると意味のない知覚を意味がないと学習できなくなると予想される。統合失調症の陽性症状を説明する認知モデルとして異常サリエンス仮説があり、ドーパミンが通常意味がないとされるような知覚に反応してしまうことで生じると考えられている。このような細胞機序はなぜドーパミンが応答しやすくなってしまったのかという機序を説明しえる。さらに上述のドーパミン dip 障害による弁別学習障害はD₂受容体阻害薬によって改善したことから抗精神病薬がサリエンス障害を改善する機序についても説明しえる。このようにドーパミンによる線条体・側坐核の可塑性と学習の制御機序を探索し、シナプスレベルから回路行動と積み上げて理解を試みた結果、意外にもサリエンス障害を生み出す機序についての新しい仮説に至ることができた。

前頭葉は多くの精神疾患において何らかの関与が想定されている脳領域である。前頭葉においてもモノアミンによるシナプス制御があると考えられてきていたが、その実態については不明な点が多い。また *in vivo* でスパインの形態可塑性が学習に伴い生じることは複数報告されてきているが、実際にどのような細胞機序かということはわかっていない。前頭葉の錐体細胞においてスパインの可塑性を調べてみるとグルタミン酸入力刺激だけではやはりスパイン増大は生じなかった。ノルアドレナリンが存在すると可塑性が生じたが、ドーパミンでは生じなかった。驚いたことにこのノルアドレナリンはGs共役であるβ₂受容体を介してミクログリアのcAMPを上昇させることで可塑性をゲーティングしていることが考えられた。ミクログリアが刺激したスパインに接近したり貪食している様子はみられず、液性因子の関与が考えられた。この前頭葉の可塑性制御機序は観察性脅威条件づけを制御していることがわかった。社会的敗北ストレスはこのような

可塑性と学習を障害することがわかった。またミクログリアによる可塑性制御は幼若期にはみられず発達期依存的に変化することがわかった。このような機能変調がどのような精神疾患の症状などを説明しているのかについて探索中である。

このようにモノアミンが制御するシナプス可塑性と学習の機序を探索すると新たな神経細胞基盤が明らかになり症状形成にかかわる回路理解に手がかりを与える。このようにして明らかになってきた細胞基盤が病因としてゲノム変異や環境因子によりどのように変調するのか、ということを追っていくことが病態解明に重要であると考えている。

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。開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Iino Y, Sawada T, Yamaguchi K, et al (2020) Dopamine D2 receptors in discrimination learning and spine enlargement. *Nature*, 579 (7800) : 555-560.
- 2) McCutcheon R, Beck K, Jauhar S, et al (2018) Defining the locus of dopaminergic dysfunction in schizophrenia : a meta-analysis and test of the mesolimbic hypothesis. *Schizophr Bull*, 44 (6) : 1301-1311.
- 3) Shiwaku H, Katayama S, Kondo K, et al (2022) Autoantibodies against NCAM1 from patients with schizophrenia cause schizophrenia-related behavior and changes in synapses in mice. *Cell Rep Med*, 3 (4) : 100597.
- 4) Wu Z, Lin D and Li Y (2022) Pushing the frontiers : tools for monitoring neurotransmitters and neuromodulators. *Nat Rev Neurosci*, 23 (5) : 257-274.
- 5) Yagishita S, Hayashi-Takagi A, Ellis-Davies GC, et al (2014) A critical time window for dopamine actions on the structural plasticity of dendritic spines. *Science*, 345 (6204) : 1616-1620.
- 6) Yagishita S (2020) Transient and sustained effects of dopamine and serotonin signaling in motivation-related behavior. *Psychiatry Clin Neurosci*, 74 (2) : 91-98.
- 7) Yagishita S (2023) Cellular bases for reward-related dopamine actions. *Neurosci Res*, 188 : 1-9.
- 8) Yamaguchi K, Maeda Y, Sawada T, et al (2022) A behavioural correlate of the synaptic eligibility trace in the nucleus accumbens. *Sci Rep*, 12 (1) : 1921.

■ ABSTRACT

Translational research of psychiatric disorders based on an understanding of monoaminergic regulation of synaptic function

Sho Yagishita

Graduate School of Medicine, the University of Tokyo

The classical biomedical research approach begins with modeling the etiology of a disease, such as a genomic mutation, in an animal model to elucidate the pathology, develop new diagnostic methods, and explore new therapeutic strategies. However, genomic studies of psychiatric disorders such as schizophrenia have revealed that they cannot be explained by a few genomic mutations, making it difficult to take this approach. Although clinical studies have identified a variety of environmental factors, the translation of those environmental factors into animal models is not straightforward. On the other hand, monoamines are targets of drug therapy and their importance and involvement in psychiatric disorders are clear. Yet, how the various monoamines act on the various receptors to regulate brain function are not well understood. In order to advance animal model research under these circumstances, I suggest an approach for psychiatric disorders in animal models by clarifying the monoaminergic functions on neural circuits and molecular synaptic cellular mechanisms, modeling symptoms of psychiatric disorders based on monoamine functions, and mapping such neural bases to etiological candidates.