

特集 1 神経発達障害による精神疾患の発症・病態に関わる因子

3. 新生仔期プロスタグランジン E₂ (PGE₂) 曝露による発達障害モデルマウスにおける PGE₂ の役割野田 幸裕^{1,2)}, 肥田 裕丈^{1,2)}

抄録: 精神疾患の発症には、神経細胞や神経回路網の発達障害が関与する神経発達障害仮説が提唱されている。環境的要因の曝露により種々の炎症性メディエーターが誘導されるが、プロスタグランジン E₂ (PGE₂) を標的とした神経発達異常や精神疾患の病態との関連性は明らかにされていない。神経発達障害仮説に基づき、精神疾患の発症要因における PGE₂ の役割について検討した。新生仔期マウスに環境的要因として、ウイルス感染、低酸素、あるいは隔離飼育を曝露すると、共通的に脳内 PGE₂ の発現量が増加した。新生仔期マウスにウイルス感染として、polyriboinosinic-polycytidylic acid (Poly I:C) や PGE₂ を投与すると、成体期において精神行動異常が認められ、PGE₂-EP1 拮抗薬によって緩解された。精神疾患の環境的要因における PGE₂ の役割を明らかにすることで、従来の向精神薬とは作用機序が異なる分子を標的とした新しい予防および治療薬の開発につながる。

日本生物学的精神医学会誌 32 (3) : 124-128, 2021

Key words : prostaglandin E₂, neurodevelopment, neonatal, immune abnormality, mice

はじめに

統合失調症や自閉スペクトラム症などの精神疾患に対する既存薬の治療貢献度は限定的で患者の多くは治療抵抗性である。こうした病態に対する新たな治療戦略を考えるためには基礎研究において発症仮説に基づく精神疾患モデル動物を作製し、発症や病態に関わる因子をみつけ、その分子機序を解明する必要がある。一方で、精神疾患の発症に関与すると推察されている多数の脆弱遺伝子の発見、および一卵性双生児や二卵性双生児の疫学的知見は、精神疾患における遺伝的要因の重要性を確立してきた^{8, 21)}。これら脆弱遺伝子の発現変化が原因で発症する遺伝的要因に加えて、環境的要因が精神疾患の発症に関与することが疫学的調査により明らかになっている¹¹⁾。例えば、母体側の要因として感染症、育児放棄、アルコール、喫煙、あるいは薬物摂取などがある。胎児側の要因として出産時の低酸素症、低体重、

都市部出生や冬期出生、新生児期の低栄養や感染症、また、思春期における薬物乱用やいじめなども発症リスクを増加させる¹¹⁾。特に、神経発達段階における遺伝的・環境的要因の曝露は脳の神経細胞や神経回路網の発達を障害し、精神疾患を発症させると考えられており、神経発達障害仮説として提唱されている⁶⁾。実際に統合失調症患者において、海馬体積減少、側脳室拡大、および大脳皮質形成異常などの組織学的な神経発達障害の臨床的所見が認められている。

近年、神経発達障害仮説を発展させた Two-hit 仮説 (図 1) が提唱されている^{1, 15)}。脳構造の形成に関わる胎生期、周産期、生後発達期において遺伝的要因に加えて、何らかの環境的要因によって脳発達障害による生物学的脆弱性が形成され (First-hit)、思春期以降において心理社会的ストレスが加わる (Second-hit) ことで精神疾患を発症し、発症後は、再発が引き起こす神経毒性によって神経変性

Role of prostaglandin E₂ in neurodevelopment model mice administered prostaglandin E₂ as neonatal

1) 名城大学薬学部 病態解析学 I (〒468-8503 愛知県名古屋市中天白区八事山 150) Yukihiro Noda, Hirotake Hida : Division of Clinical Sciences and Neuropsychopharmacology, Faculty of Pharmacy, Meijo University, 150 Yagotoyama, Tempaku, Nagoya, Aichi 468-8503, Japan

2) 名古屋大学医学部附属病院 薬学部 (〒466-8560 愛知県名古屋市中区鶴舞町 65) Yukihiro Noda, Hirotake Hida : Department of Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy, Graduate School of Medicine, Nagoya University, 65 Tsurumai-cho, Showa, Nagoya, Aichi 466-8560, Japan

【野田 幸裕 E-mail : y-noda@med.nagoya-u.ac.jp】

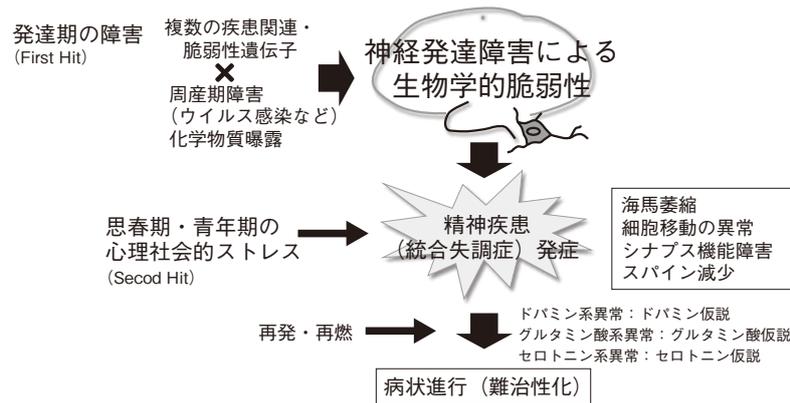


図1 神経発達障害仮説 (Two-hit 仮説)
(文献1, 15をもとに作成)

が生じるために、病勢が進行していくと推定されている。いずれの仮説においても、環境的要因の曝露による影響を回避することや、環境的要因によって引き起こされる神経発達障害を抑制することは、統合失調症をはじめとする精神疾患の発症や脆弱性形成の回避、症状の緩和につながる可能性がある。

1. 精神疾患と免疫・炎症系

脳は免疫系細胞が存在せず血液脳関門を有し、免疫系から隔絶された特殊な臓器、すなわち免疫特権を有していると考えられていた。近年、免疫系と脳神経系は互いに密に相互作用していることが明らかになっている。すなわち、①脳神経系は神経細胞が免疫細胞に直接的に作用して免疫系を制御する。②脳神経系は視床下部-下垂体-副腎皮質系 (hypothalamic-pituitary-adrenal: HPA) の神経内分泌系を介して間接的にも免疫系を制御している。③免疫系は炎症性サイトカインなどを介して、あるいは免疫細胞が直接脳内へ移行することで脳神経系に影響を及ぼす¹⁷⁾。こうして、免疫系は損傷した脳を助け、ストレスへの対処や学習、社会行動など、脳の重要な機能を補助する役割を担っている。

精神的・身体的ストレスは、精神疾患と深く関与することが知られている。ストレスに対する反応として、炎症性メディエーターが誘導され、HPA系を活性化する⁹⁾。HPA系を介して副腎皮質ステロイドであるグルココルチコイドの分泌が増加する。この反応が一過性で収束した場合、生体の適応反応であるが、長期的に持続した場合には中枢神経系に対して有害な作用をもたらす。血中グルココルチコイドが長期間、高値に維持されると、記憶形成に重要な海馬錐体細胞や顆粒細胞数の脱落、シナプスを形

成するスパイン数が減少する。HPA系がさらに過活動の状態となると、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体刺激作用を有する神経細胞障害性物質の産生が亢進することが報告されている¹⁸⁾。このような慢性の炎症状態では、炎症性メディエーターやフリーラジカルにより、脳の変性がゆるやかに進行し、神経細胞障害性による精神疾患へと進展すると考えられている¹⁸⁾。

一方、糖尿病や心血管障害あるいは癌などの身体疾患には精神疾患が併存しやすいことが報告されているが、これら身体疾患の病態の背景には慢性の炎症性変化が関与することが明らかにされている。例えば、糖尿病ではHPA系の亢進に加え、炎症性サイトカインの増加が病勢の要因である。また、統合失調症やうつ病、不安障害、摂食障害、認知症などさまざまな精神疾患との関連性が報告されている。したがって、神経炎症は糖尿病をはじめとする身体疾患や精神疾患の共通のリスク因子となる可能性が示唆される^{12, 13, 16)}。従来、自己免疫疾患である全身性エリテマトーデスには中枢神経ループスを伴い精神症状を呈し得ることが知られていた。近年、精神症状を主症状とする抗NMDA受容体脳炎など自己免疫疾患としての精神疾患が同定され、髄液中で抗神経抗体が確認される精神疾患患者も報告されている⁴⁾。

2. 精神疾患と母子免疫活性化

環境的要因の一つである母子感染として、インフルエンザウイルス、風疹あるいはトキソプラズマの関与が示唆されている。特に、母子インフルエンザ感染が精神疾患の発症や脆弱性形成のリスクを増大させると考えられている²⁾。実験動物において、強

力な自然免疫応答を誘導する Toll 様受容体-3 のリガンドである polyriboinosinic-polyribocytidylic acid (Poly I : C) を用いて母子ウイルス感染を模したモデル動物が作製されている。Toll 様受容体-3 は、神経細胞の軸索形成に重要な役割を果たしている成長円錐に存在する。胎生期あるいは新生仔期のマウスに Poly I : C を投与すると、軸索形成が抑制された結果、大脳皮質神経細胞層の構築過程が修飾され、大脳皮質の機能失調に関わる初期病変と成体期には精神行動異常が惹起されることが多数報告されている³⁾。したがって、神経発達段階である母子ウイルス感染の研究モデルとして、Poly I : C による免疫応答異常に伴う神経発達および精神行動異常について検討することは有益である。筆者らは、新生仔期 Poly I : C と青年期乱用薬物の投与による複合的な環境的要因の曝露は、成体期において、ドパミン過感受性 (メタンフェタミン応答性の増大) や NMDA 受容体感受性低下 (フェンシクリジン応答性の増大) に伴う運動過多の増強、社会性や物体認知機能などの高次脳機能の脆弱化を引き起こすこと、その背景に脳内グルタミン酸神経系の機能低下が関与していたことを見いだしている¹⁰⁾。

母子ウイルス感染では、種々の炎症反応が惹起されることによりプロスタノイド、サイトカイン、フリーラジカル、あるいは発痛物質などの炎症性メディエーターが誘導される。これまでの研究では、母子ウイルス感染におけるサイトカインやフリーラジカルの役割について臨床や基礎研究において検討されている。例えば、うつ病患者の血清中腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor : TNF) - α およびインターロイキン (interleukin : IL) -6 は高値であり、抗うつ薬治療により症状の改善に伴ってこれらの値も正常化する。炎症性サイトカインである TNF- α は、神経細胞に対する直接的な組織障害作用を有し、海馬の神経新生抑制のような神経発達障害を引き起こす。IL-6 を胎生期のマウスに投与すると情報処理や潜在抑制機能障害のような精神行動異常が認められる。上皮成長因子 (epidermal growth factor : EGF) を同様に胎生期のマウスに投与するとドパミン作動性神経系の発達障害に伴う情報処理機能や自発運動量亢進、社会性低下のような精神行動異常が認められる^{5, 20)}。一方、母子ウイルス感染により誘導される炎症性メディエーターとして、サイトカインやフリーラジカル以外にプロスタグランジン E₂ (prostaglandin E₂ : PGE₂) がある。PGE₂ と精神疾患との関連性については、統合失調症や自閉スペクトラム症の患者の血清中において増加しているこ

と、神経突起の伸長抑制に関与すること、統合失調症患者において PG 類の合成酵素であるシクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase : COX) を阻害するセレコキシブと抗精神病薬を併用投与すると、抗精神病薬の単剤投与に比べて治療の有効性が認められることから、PGE₂ は精神疾患の病態や神経発達に影響を与える可能性が示唆されている¹⁹⁾。しかし、PGE₂ を標的とした母子ウイルス感染との関連性、神経発達異常やそれに伴う精神疾患の病態については明らかにされていない。

3. PGE₂ と精神疾患

神経発達段階において疫学的調査により報告されている環境的要因として、母子ウイルス感染以外にも、低酸素症や育児放棄がある。筆者らは、これらの環境的要因を模したモデル動物における PGE₂ の関連性について検討している。すなわち、新生仔期マウスに、① Poly I : C、②低酸素、あるいは③隔離飼育を曝露すると、共通的に脳内 PGE₂ の発現量が増加することを見いだしている。新生仔期に Poly I : C を投与したマウスは、成体期に精神行動異常を認めるが、COX 阻害薬であるインドメタシンを併用投与すると、その精神行動異常は緩解された。したがって、新生仔期 Poly I : C 投与による免疫応答異常による成体期の精神行動異常の発現には、新生仔期における PGE₂ の発現増加が関与している可能性が示唆される。

PGE₂ には、EP1 から EP4 まで 4 つの受容体サブタイプが同定されている⁷⁾。特に、PGE₂-EP1 は、攻撃性や衝動性の亢進、社会性行動の障害などの精神機能と関連性があることが、PGE₂-EP1 遺伝子欠損マウスを用いた研究において報告されている¹⁴⁾。新生仔期の Poly I : C と PGE₂-EP1 拮抗薬の併用投与および、PGE₂-EP1 遺伝子欠損マウスへの Poly I : C 投与において、成体期における精神行動異常は認められなかった。したがって、新生仔期 Poly I : C 投与による免疫応答異常による成体期の精神行動異常は、PGE₂-EP1 を介して発現していることが示唆される。

さまざまな環境的要因の曝露により共通して増加していた PGE₂ を新生仔期マウスに直接投与すると、Poly I : C の投与と同様に成体期において精神行動異常が惹起されること、その行動異常は PGE₂-EP1 拮抗薬によって緩解されることを明らかにしている。したがって、PGE₂-EP1 シグナル伝達系は、さまざまな環境的要因の共通因子となり得る可能性

や、発症脆弱性に関与していることが示唆された。神経細胞の機能構築には軸索の形成と複数の樹状突起の伸長が深く関与している。新生仔期 PGE₂ 投与により成体期に精神行動異常が惹起される機序を調べるため、海馬神経初代培養法を用いて、神経の軸索伸長に対する PGE₂ 処置の影響について検討した。胎生期 (妊娠 17.5 日目) の神経細胞の培養液中に PGE₂ を添加すると、神経細胞の軸索伸長は阻害され、この阻害作用は、PGE₂-EP1 拮抗薬の併用によって抑制された。したがって、新生仔期 PGE₂ 投与は、PGE₂-EP1 シグナル伝達系を介して神経細胞の発達を障害し、成体期の神経機能の異常を惹起したものと示唆された。

おわりに

わが国の精神疾患の患者数は 400 万人を超え、現在の治療法では十分な効果が得られない患者も多い。そのため、就学・就労の困難、身体疾患合併による短命や自死など、精神疾患がもたらす社会的損失は大きい。患者が示す自他覚的な精神症状だけでなく、高次脳機能障害を呈する精神疾患の病態理解を基盤とする客観的な診断および治療法の開発が求められている。本稿では、精神疾患の成因として提唱されている神経発達障害仮説に基づき、神経発達段階において発症脆弱性を形成する環境的要因と免疫・炎症系との関連性について概説した。また、発症脆弱性の形成機序に関与する共通因子として可能性の高い PGE₂-EP1 シグナル伝達系に注目し、神経発達や成体期の精神機能に与える影響について紹介した。従来の治療薬とは作用機序が異なる PGE₂-EP1 シグナル伝達系を標的とした新しい診断・予防や治療法の開発につながると期待される。

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) Bayer TA, Falkai P and Maier W (1999) Genetic and non-genetic vulnerability factors in schizophrenia: the basis of the "two hit hypothesis". *J Psychiatr Res*, 33 : 543-548.
- 2) Brown AS, Schaefer CA, Quesenberry CP, et al (2005) Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry*, 162 : 767-773.
- 3) Cameron JS, Alexopoulou L, Sloane JA, et al (2007) Toll-like receptor 3 is a potent negative regulator of axonal growth in mammals. *J Neurosci*, 27 : 13033-13041.
- 4) Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al (2007) Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*, 61 : 25-36.
- 5) Dowlati Y, Herrmann N, Swardfage W, et al (2010) A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*, 67 : 446-457.
- 6) Fatemi SH and Folsom TD (2009) The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull*, 35 : 528-548.
- 7) Furuyashiki T and Narumiya S (2009) Roles of prostaglandin E receptors in stress responses. *Curr Opin Pharmacol*, 9 : 31-38.
- 8) Gottesman II (1991) Schizophrenia genesis: The origins of madness. *Times Books* (eds Gottesman II with the assistance of Wolfgram DL, Freeman WH). Freeman.
- 9) Habib KE, Gold PW and Chrousos GP (2001) Neuroendocrinology of stress. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 30 : 695-728.
- 10) Hida H, Mouri A, Ando Y, et al (2014) Combination of neonatal PolyI : C and adolescent phencyclidine treatments is required to induce behavioral abnormalities with overexpression of GLAST in adult mice. *Behav Brain Res*, 258 : 34-42.
- 11) Hida H, Mouri A and Noda Y (2013) Behavioral phenotypes in schizophrenic animal models with multiple combinations of genetic and environmental factors. *J Pharmacol Sci*, 121 : 185-191.
- 12) Kolb H and Mandrup-Poulsen T (2010) The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation. *Diabetologia*, 53 : 10-20.
- 13) Luchsinger JA (2008) A diposity, hyperinsulinemia, diabetes and Alzheimer's disease: an epidemiological perspective. *Eur J Pharmacol*, 585 : 119-129.
- 14) Matsuoka Y, Furuyashiki T, Yamada K, et al (2005) Prostaglandin E receptor EP1 controls impulsive behavior under stress. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102 : 16066-16071.
- 15) Maynard TM, Sikich L, Lieberman JA, et al (2001) Neural development, cell-cell signaling, and the "two-hit" hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 27 : 457-476.

- 16) Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, et al (2008) Depression and type 2 diabetes over the lifespan : A meta-analysis. *Diabetes Care*, 31 : 2383-2390.
- 17) 宮島倫生, Fagarasan S (2019) 免疫と脳. *生体の科学*, 70 : 97-101.
- 18) 門司 晃 (2012) 精神疾患の神経炎症仮説. *精神神経学雑誌*, 114 : 124-133.
- 19) Müller N, Riedel M, Scheppach C, et al (2002) Beneficial antipsychotic effects of celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 159 : 1029-1034.
- 20) Smith SE P, Li J, Garbett K, et al (2007) Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6. *J Neurosci*, 27 : 10695-10702.
- 21) Straub RE and Weinberger DR (2006) Schizophrenia genes - famine to feast. *Biol Psychiatry*, 60 : 81-83.

■ ABSTRACT

Role of prostaglandin E₂ in neurodevelopment model mice administered prostaglandin E₂ as neonatal

Yukihiro Noda^{1,2)}, Hirotake Hida^{1,2)}

1) *Division of Clinical Sciences and Neuropsychopharmacology, Faculty of Pharmacy, Meijo University*

2) *Department of Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy, Graduate School of Medicine, Nagoya University*

The neurodevelopmental hypothesis has been proposed in which impairments of neural cells and networks as a consequence of environmental events occurring in neurodevelopment are involved in the onset of psychiatric disorders during adolescence or early adulthood. Environmental events in neurodevelopment stage produce a variety of inflammatory mediators, whereas the relationship between prostaglandin E₂ (PGE₂) and psychiatric disorders is not clarified. We investigated the possibility of PGE₂ as one of common molecules associated with vulnerability to neurodevelopmental disruptions induced by environmental events. PGE₂ levels in brain were significantly increased after exposure to viral infection, hypoxia, and neglect as neonatal, compared to those after non-exposure. Mice administered polyriboinosinic-polycytidylic acid (Poly I : C) or PGE₂ in neonatal exhibited psychobehavioral and neuronal abnormalities in adult, being attenuated by a PGE₂-EP1 antagonist. Our findings suggest that PGE₂ is one of potential common molecules associated with vulnerability to neurodevelopmental disruptions induced by environmental events, and PGE₂ plays a crucial role in the development of behavioral and neuronal impairments, which are associated with activation of PGE₂-EP1. The approaches with such neurodevelopmental model will be invaluable for translational research on novel compounds, and also for providing insight into the pathogenesis and pathophysiology of psychiatric disorders.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 32 (3) : 124-128, 2021)
