

特集 2 PTSD 病態の理解と新規治療方法の開発

3. ストレス感受性制御の脳内分子基盤

内田 周作*

抄録：心理・社会的ストレスと関連する精神疾患の病態仮説の1つに、過度なストレスによる脳神経細胞の構造的・機能的可塑性異常を伴う神経ネットワーク障害といった“神経可塑性障害仮説”が提唱されている。事実、不安障害や気分障害患者における神経細胞の萎縮や神経細胞樹状突起スパイン密度減少といった形態的变化ならびに機能的ネットワーク変容が報告されている。また、非臨床研究において、慢性的な心理的・身体的ストレスを負荷した動物における海馬神経細胞の形態異常や樹状突起スパイン密度の減少が報告されている。このように、ストレス脳における神経細胞の構造的・形態的变化を伴う神経可塑性異常が想定されている。この神経可塑性異常の原因として、遺伝・環境相互作用に起因する遺伝子発現調節異常が示唆されている。本稿では、遺伝子発現調節や神経可塑性に重要な役割を果たしているカルシウムシグナルに焦点をあて、ストレス適応機構との関連について最近の研究成果を概説したい。

日本生物学的精神医学会誌 33 (1) : 22-25, 2022

Key words : stress, resilience, neuroplasticity, gene expression, calcium signaling

はじめに

過度なストレスは不安障害や気分障害の発症リスクとなることが指摘されている。一方でストレスフルなイベントを体験した人すべてが発症するわけではない。むしろ多くの人々はストレスに適応することで精神的安定性を維持している。このようなストレスに対する予防あるいは緩衝要因としてのレジリエンスは、ストレスに曝露されても健康的な精神状態を維持する“抵抗力”と、困難な状況からの“回復力”の二側面をもつ概念と捉えられている。ストレスに関連する精神疾患の病態仮説の1つに、過度なストレスによる脳神経細胞の構造的・機能的可塑性異常を伴う神経ネットワーク変容といった“神経可塑性障害仮説”が提唱されている⁸⁾。事実、気分障害を含むさまざまな精神疾患の病態への“遺伝子発現調節異常”の関与が示唆されている。また、非臨床研究において、慢性的な心理的・身体的ストレスを負荷した動物における海馬神経細胞の形態異常や樹状突起スパイン密度の減少などが報告されて

いる^{1, 11, 16)}。本稿では、これら神経可塑性の調節に重要なカルシウムシグナルのストレス関連精神疾患に対する役割について概説したい。

1. カルシウムシグナルによる遺伝子発現制御

神経細胞樹状突起スパインの形態変化といった構造的可塑性を含む神経可塑性には脳内の遺伝子発現調節機構が重要な役割を担っている。ストレスなどの環境要因が遺伝的要因と相まって脳内遺伝子発現に変化が生じると、細胞機能さらには神経ネットワークが変容し、脳高次機能に影響を及ぼす³⁾。事実、精神疾患患者死後脳や慢性ストレス負荷動物の脳内において、神経可塑性関連遺伝子やそれら遺伝子の発現量を制御する転写因子の発現異常が報告されている^{4, 5, 12, 15)}。これらの知見は、ストレス性精神疾患の病態における遺伝子発現調節の重要性を示唆している。

カルシウムはさまざまな生理機能を制御する細胞内メッセンジャーとして広く知られている。神経系

Molecular mechanisms of stress susceptibility

* 京都大学大学院医学研究科メディカルイノベーションセンター・SKプロジェクト (〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町53) Shusaku Uchida : SK Project, Medical Innovation Center Kyoto University Graduate School of Medicine. 53 Shogoin-Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto, Kyoto 606-8507, Japan

【内田 周作 E-mail : uchida.shusaku.3n@kyoto-u.ac.jp】

におけるカルシウムシグナルの役割としては、神経伝達物質放出や神経可塑性、そして神経可塑性の分子基盤を担う遺伝子発現制御系において重要である¹⁸⁾。カルシウムシグナルによる遺伝子発現制御の流れとして、①神経細胞が興奮性入力を受けると N-methyl-D-aspartate (NMDA) 型受容体や電位依存性カルシウムチャンネルの活性化によって細胞内カルシウム濃度が上昇する^{2, 10)}、②神経細胞内カルシウムイオン濃度の上昇は、カルシウムカルモジュリン依存性キナーゼ (calmodulin-dependent protein kinase II [CaMKII] など) やカルシウムカルモジュリン依存性タンパク質脱リン酸化酵素 (カルシニューリンなど) を活性化し、③さらに下流の転写因子や転写共役因子へとシグナルを伝達し (リン酸化, 脱リン酸化)、④核内の遺伝子発現を制御する、と考えられている。

カルシウムシグナル関連分子の中でも CaMKII は神経細胞に高発現しており、イオンチャンネルや神経伝達物質受容体などのリン酸化を介してそれらタンパク質の機能を調節し、神経可塑性さらには、学習・記憶をはじめとする高次脳機能に対して重要な役割を果たしている。CaMKII の脳機能制御に対する役割に関しては、詳細な総説があるのでそちらを参照されたい¹⁴⁾。本稿では、最近ストレス反応や抗うつ作用との関連が示唆されている CaMKII β について紹介したい。

2. 海馬におけるカルシウムシグナルとストレスレジリエンス

筆者らは遺伝環境相互作用に起因するストレス感受性モデルとレジリエンスモデルマウス¹⁵⁾を用いて、神経活動マーカー分子の c-Fos 発現を指標とした脳内神経活動を検討した。その結果、ストレス感受性マウスの腹側海馬 CA1 領域において顕著な c-Fos 陽性細胞数の減少を見いだした¹³⁾。ストレスレジリエンスマウスにおいては対照群 (非ストレス群) と比して有意な差を認めなかった。そこで、ストレス負荷マウスにおけるカルシウム関連遺伝子群の発現定量を行ったところ、候補分子として CaMKII β を抽出した。すなわち、ストレス感受性マウスの腹側海馬 CA1 領域において CaMKII β の発現は低下していた。そこで、アデノ随伴ウイルスを用いて、ストレス感受性マウスの腹側海馬 CA1 領域における CaMKII β の活性化マウスを作製したところ、このマウスはストレスレジリエンスを獲得していた。一方、ストレスレジリエンスマウスに対し

て CaMKII β の機能を抑制させる実験 (siRNA によるノックダウン実験とドミナントネガティブ体の過剰発現) を行ったところ、ストレス感受性が亢進していた。これらの結果から、腹側海馬 CA1 領域における CaMKII β の機能がストレス対処行動に必須の分子であることが示唆された。

さらに分子メカニズムを詳細に検討したところ、ストレス感受性マウスにおける CaMKII β の発現低下は、 α -3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) 型グルタミン酸受容体のシナプス膜移行の阻害や神経細胞樹状突起スパイン密度低下と関連していた。つまり、遺伝環境相互作用によって CaMKII β の発現・機能が低下すると、AMPA 受容体のシナプス膜移行が阻害され、その結果スパイン形態に影響を及ぼしている可能性が示唆された。以上の結果は、CaMKII β 遺伝子の発現制御がストレスによって引き起こされる神経可塑性異常・行動変容の構成要素の 1 つであることを示唆している。

Hailan Hu ら⁹⁾ は、外側手綱核特異的に CaMKII β の機能を活性化させたラットは学習性無力やアンヘドニアなどのうつ様行動を示すこと、逆に CaMKII β を抑制させたラットはストレスレジリエンスを示すこと、外側手綱核における CaMKII β の活性化は、AMPA 型グルタミン酸受容体のシナプス膜への移行を亢進させることで神経伝達を促進することを報告した⁹⁾。このように、ストレス対処行動における CaMKII β の重要性は示唆されるものの、慢性ストレスによる CaMKII β の発現調節は脳部位により逆となっていることが示唆される。このような例はほかにも存在するが (例: BDNF)、創薬の点では困難が予想される。つまり、CaMKII β を活性化する化合物を創製しても、この薬剤が海馬に作用すれば抗うつ・レジリエンス作用を、外側手綱核に作用すれば逆にうつ症状を増大させてしまう可能性がある。最近筆者らは、海馬で CaMKII β や AMPA 受容体 (AMPA) と相互作用するものの手綱核では発現していない分子として TARP γ -8 を同定し、CaMKII β /TARP γ -8/AMPA 分子複合体がストレスレジリエンス形成に重要であることを報告した¹³⁾。したがってこの CaMKII β /TARP γ -8/AMPA 分子複合体を標的とした化合物デザインを行うことで、創薬における標的脳部位へのドラッグデリバリーの問題を解決できるかもしれない。

3. CaMKII β による抗うつ作用

ケタミンは即効性と持続性を併せもつ非モノア

ミン系抗うつ薬として注目されている。ケタミンによる抗うつ作用の分子メカニズムは未だ不明な部分が多いが¹⁷⁾、カルシウムシグナルや CaMKII β の関与を示唆する報告がなされている^{6, 7)}。Kim ら⁶⁾ は、ケタミンによる持続的な抗うつ様作用の発現メカニズムとして、海馬 CaMKII β による MeCP2 のリン酸化の可能性を示唆する結果を報告している⁷⁾。筆者らはストレス感受性モデルマウスに対して海馬 CaMKII β を活性化すると 3~5 日で抗うつ様行動が出現することを見いだした¹³⁾。このような知見から、CaMKII β 活性を調節する薬剤の新たな抗うつ薬としての可能性が示唆されている。

まとめ

筆者らによるストレス感受性・レジリエンスモデルマウスを用いた非臨床研究から、海馬 CaMKII β を介したカルシウムシグナル異常が神経可塑性に障害を与え、うつ様行動を惹起する可能性が示唆されている。今後はこれらの成果を踏まえて精神疾患の新たな治療法の確立が急務であり、創薬研究のより一層の進展が望まれる。不安障害や気分障害の治療薬として使われている SSRI の作用メカニズムとして、セロトニンやノルアドレナリンなどのモノアミンを介したシグナル伝達系による神経可塑性や神経回路再構築の関与が指摘されている。しかし、このようなモノアミン系による神経可塑性の調節には数週間の期間が必要とされ、また治療効果も乏しいことが問題となっている。最近、ケタミンによる抗うつ作用の即効性と持続性のメカニズム解明研究が精力的に行われており、このような既存の抗うつ薬とは作用機序の異なる化合物による新奇抗うつ薬の創製が待たれる。例えば、筆者らは有機化学者や計算化学者らと協働で、特定の脳部位や細胞の分子複合体を標的としたまったく新しい化合物の創製を試み、ストレス感受性マウスへの薬効評価を行っている。このような取り組みから、科学的エビデンスに基づいた新たな精神疾患治療法の確立が期待できると信じている。また、最近の光遺伝学や薬理遺伝学といった神経回路操作技術が精神疾患治療に応用可能であるかは现阶段では未知数であるが、カルシウムシグナル異常によって引き起こされる神経回路障害とそれに関連する行動ドメインとの関連を明らかにしていくことで、神経ネットワークレベルでのうつ病治療法の可能性についても検討する必要があるだろう。

一方、精神疾患は単一の遺伝子とその発症や病態

に決定的な役割を果たしているとは考えにくく、遺伝的要因ならびに環境要因との相互作用によって脳内の多数の遺伝子の発現が微妙に変動し(しかも細胞・脳部位ごとに異なる)、これが長期間持続することで神経可塑性異常を引き起こしてうつ病に陥る可能性が指摘されている。したがって、CaMKII β 遺伝子のエピジェネティックな遺伝子発現制御を起点としたカルシウムシグナル異常が他の遺伝子発現に影響を与えている可能性がある。うつ病脳における遺伝子発現制御異常の原因となるマスター因子(ハブ因子)としてのカルシウムシグナル異常の同定とそのメカニズムを解明できれば、異常な遺伝子発現を正常化させるといったうつ病の根本治療の可能性が期待できる。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。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。

文 献

- 1) Abe-Higuchi N, Uchida S, Yamagata H, et al (2016) Hippocampal sirtuin 1 signaling mediates depression-like behavior. *Biol Psychiatry*, 80 : 815-826.
- 2) Cole AJ, Saffen DW, Baraban JM, et al (1989) Rapid increase of an immediate early gene messenger RNA in hippocampal neurons by synaptic NMDA receptor activation. *Nature*, 340 : 474-476.
- 3) Feder A, Nestler EJ and Charney DS (2009) Psychobiology and molecular genetics of resilience. *Nat Rev Neurosci*, 10 : 446-457.
- 4) Fuchsova B, Alvarez Julia A, Rizavi HS, et al (2015) Altered expression of neuroplasticity-related genes in the brain of depressed suicides. *Neuroscience*, 299 : 1-17.
- 5) Kang HJ, Adams DH, Simen A, et al (2007) Gene expression profiling in postmortem prefrontal cortex of major depressive disorder. *J Neurosci*, 27 : 13329-13340.
- 6) Kawatake-Kuno A, Murai T and Uchida SA (2021) A multiscale view of the mechanisms underlying ketamine's antidepressant effects : An update on neuronal calcium signaling. *Front Behav Neurosci*, 15 : 749180.
- 7) Kim JW, Autry AE, Na ES, et al (2021) Sustained effects of rapidly acting antidepressants require BDNF-dependent MeCP2 phosphorylation. *Nat Neurosci*, 24 : 1100-1109.
- 8) Krishnan V and Nestler EJ (2008) The molecular

- neurobiology of depression. *Nature*, 455 : 894–902.
- 9) Li K, Zhou T, Liao L, et al (2013) betaCaMKII in lateral habenula mediates core symptoms of depression. *Science*, 341 : 1016–1020.
- 10) Murphy TH, Worley PF and Baraban JM (1991) L-type voltage-sensitive calcium channels mediate synaptic activation of immediate early genes. *Neuron*, 7 : 625–635.
- 11) Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, et al (2002) Neurobiology of depression. *Neuron*, 34 : 13–25.
- 12) Ota KT, Liu RJ, Voleti B, et al (2014) REDD1 is essential for stress-induced synaptic loss and depressive behavior. *Nat Med*, 20 : 531–535.
- 13) Sakai Y, Li H, Inaba H, et al (2021) Gene-environment interactions mediate stress susceptibility and resilience through the CaMKIIbeta/TARPgamma-8/AMPA pathway. *iScience*, 24 : 102504.
- 14) Takemoto-Kimura S, Suzuki K, Horigane SI, et al (2017) Calmodulin kinases : essential regulators in health and disease. *J Neurochem*, 141 : 808–818.
- 15) Uchida S, Hara K, Kobayashi A, et al (2011) Epigenetic status of Gdnf in the ventral striatum determines susceptibility and adaptation to daily stressful events. *Neuron*, 69 : 359–372.
- 16) Watanabe Y, Gould E and McEwen BS (1992) Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. *Brain Res*, 588 : 341–345.
- 17) Wei Y, Chang L and Hashimoto K (2021) Molecular mechanisms underlying the antidepressant actions of arketamine : beyond the NMDA receptor. *Mol Psychiatry*.
- 18) Yap EL and Greenberg ME (2018) Activity-regulated transcription : Bridging the gap between neural activity and behavior. *Neuron*, 100 : 330–348.

■ ABSTRACT

Molecular mechanisms of stress susceptibility

Shusaku Uchida

SK Project, Medical Innovation Center, Kyoto University Graduate School of Medicine

Although stressful events predispose individuals to psychiatric disorders, such as post-traumatic stress disorder (PTSD) and depression, not all people who encounter a stressful life experience have an onset, suggesting that gene-environment interactions (GxE) determine disease risk. A growing evidence has implicated that stress-induced aberrant synaptic and structural plasticity may be key underlying mechanisms of stress susceptibility. Recent studies have provided key insights into the biological significance of the regulation of gene expression in synaptic plasticity and behavioral response to chronic stress. The ventral hippocampus (vHPC) is vulnerable to damage from a variety of psychosocial stressors and aberrant structural and functional changes in this brain structure have been implicated in stress-related psychiatric disorders. However, little is known about the role of transcription mechanisms within the vHPC in chronic stress-induced aberrant neuronal plasticity and behavioral changes. Herein, I focus on causal and mechanistic evidence implicating altered functions of the vHPC in the establishment and the maintenance of stress resilience and susceptibility.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 33 (1) : 22–25, 2022)
