

神経炎症における脳神経血管機構 (NVU) の関与に着目したうつ病の病態解明

溝口義人, 門司 晃

佐賀大学医学部 精神医学講座

【研究の背景】

がん、糖尿病、心血管疾患などの身体疾患やうつ病を含む精神疾患においては慢性炎症が病態に関与するとされる。うつ病の神経炎症仮説において脳内ミクログリア活性化が重要な位置を占めるが、脳血管内皮細胞はミクログリアとともに脳神経血管機構 (Neurovascular Unit: NVU) を構築し、脳血液関門 (BBB) を介した末梢循環と脳内の免疫系の相互作用を制御する。

【目 的】

本研究では BDNF、proBDNF のミクログリアおよび脳血管内皮細胞制御機序を細胞内 Ca^{2+} シグナリングに着目して解明するとともに、高齢者長期疫学縦断研究 (黒川町研究) において抑うつと BDNF、proBDNF および BBB 破綻の関連性を検討する。

【方 法】

- 1) BDNF および proBDNF によるミクログリアおよび脳血管内皮細胞制御機序を細胞内 Ca^{2+} シグナリングに着目して解明する。さらに、ミクログリアー脳血管内皮細胞共培養系を確立し、BDNF を介した相互作用について検討する。
- 2) 黒川町研究を推進し、抑うつと BDNF、proBDNF および BBB 障害との関連を検討する。

【結 果】

- 1) ミクログリア細胞は proBDNF に特異的な p75NTR を発現し、proBDNF はミクログリア細胞において細胞内 Ca^{2+} 濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_{\text{in}}$) を持続的に上昇させた。一方、プロセッシングを受けない proBDNFmut は $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{in}}$ に影響しなかった。さらに proBDNF はミクログリア膜表面の TRPM7 受容体を up-regulation し、proBDNFmut は TRPC3 受容体を down-regulation した。proBDNF はミクログリア食能に影響しなかったが、 $\text{IFN}\gamma$ 刺激後の NO 産生を増強させた。
- 2) ミクログリア細胞において BDNF、 $\text{TNF}\alpha$ および PolyIC はいずれも $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{in}}$ を持続的に上昇させるが、マウス脳血管内皮 (bEnd3) 細胞において、 $\text{TNF}\alpha$ は $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{in}}$ に影響せず、BDNF および PolyIC は $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{in}}$ を一時的に上昇させた。
- 3) 黒川町研究に参加した 65 歳以上の男女計 68 名について、血清 BDNF、proBDNF 濃度と抑うつ症状 (GDS) 等との関連を検討したところ、proBDNF 濃度と GDS 間に正の相関を認めた。

【考 察】

BDNF の前駆体である proBDNF は成熟型 BDNF とは正反対の生物学的応答を引き起こす点が特徴である (Greenberg ら, J Neurosci 2009) が、BDNF、proBDNF はミクログリアに対しても各々異なる作用を有しており、TRP チャネルが重要な役割を担う可能性が高い。今後 BDNF、proBDNF の脳血管内皮細胞に対する作用、共培養系において

は内因性 BDNF の役割についても検討する。黒川町研究においては解析対象のサンプル数を増やし、細胞内・外いずれにおいても proBDNF のプロセッシングに関わる plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1; Thomas ら、eNeuro 2016) にも注目する。申請者らは *in vitro* 実験と同時に黒川町研究を推進し、本研究課題で解明された各関連タンパクについて、高齢者の抑うつ症状と神経炎症仮説について統計学的に検討していく。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

申請者らは *in vitro* 系実験と同時に黒川町研究を推進し、本研究課題で解明された各関連タンパクについて、高齢者の抑うつ症状と神経炎症仮説について統計学的に検討していく。本研究課題遂行により、*in vitro* 実験系から臨床研究まで幅広いアプローチで取り組むことで、精神疾患における免疫系の関与の実態解明および治療法開発に繋がる多くの実験成果が得られると期待できる。

【参考・引用文献】

- ・ Nabeta H, Mizoguchi Y, Matsushima J, et al. 2014 J Affect Disord 158:85-9.
- ・ Mizoguchi Y, Kato TA, Horikawa H, et al. 2014 Front Cell Neurosci 8:370.
- ・ Mizoguchi Y, Kato TA, Seki Y, et al. 2014 J Biol Chem 289:18549-55.
- ・ 溝口義人, 門司晃 2015 Clinical Neuroscience 33:1412-4.
- ・ Imamura Y, Mizoguchi Y, Nabeta H, et al. 2016 Int J Geriatr Psychiatry in the press 他