

1. 神経科学シリーズ

海馬シナプスから精神疾患に迫る (3)

小林 克典

日本医科大学薬理学講座

1. Neuroscience Series

From Hippocampal Synapse to Psychiatric Disorder (3)

Katsunori Kobayashi

Department of Pharmacology, Nippon Medical School

Abstract

Recent studies have shown that adult neurogenesis in the dentate gyrus of the hippocampus is required for the behavioral effects of antidepressant drugs in rodents and is possibly involved in the etiology of psychiatric disorders. The synapses between mossy fibers, axons of the dentate gyrus granule cells, and hippocampal CA3 pyramidal cells are characterized by prominent synaptic facilitation, an activity-dependent increase in synaptic efficacy. Changes in mossy fiber synaptic transmission, especially its activity-dependent nature, can greatly affect the operation of CA3 neural circuits. Because the magnitude of this synaptic facilitation has been shown to change during development, the generation of new neurons in the dentate gyrus may affect signal transmission mediated by mossy fibers. Abnormal projection and density of mossy fibers have been demonstrated in patients with psychiatric disorders. For these reasons, alterations in mossy fiber synaptic transmission may be involved in the pathophysiology of psychiatric disorders. The mossy fiber synapse is a potential target for developing new pharmacological treatments for psychiatric disorders.

(日本医科大学医学会雑誌 2008; 4: 111-114)

Key words: hippocampus, mossy fiber, neurogenesis, synaptic facilitation, psychiatric disorder

はじめに

動物に精神が存在するか否かは不明であるが、精神疾患研究に動物モデルを用いることの有用性は広く認識されつつある¹。従来から用いられてきた薬理学的手法、脳組織破壊などによって作製したモデルに加え、近年は精神疾患様行動異常を示す遺伝子改変マウ

スが多数報告されている。多くの場合、その標的遺伝子はヒトにおいて精神疾患との関連がすでに示唆されていた物であるが、逆に遺伝子改変マウスの解析に端を発して、ヒトで疾患との関連が見出された例もある²。現在この分野には、中枢神経系の基礎的研究を行ってきた研究者が多数参入してきており、著者もその内の一人といえる。本稿においては、精神疾患の病因・病態解明に向けて、特に電気生理学者という立

Correspondence to Katsunori Kobayashi, Department of Pharmacology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: katsu@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

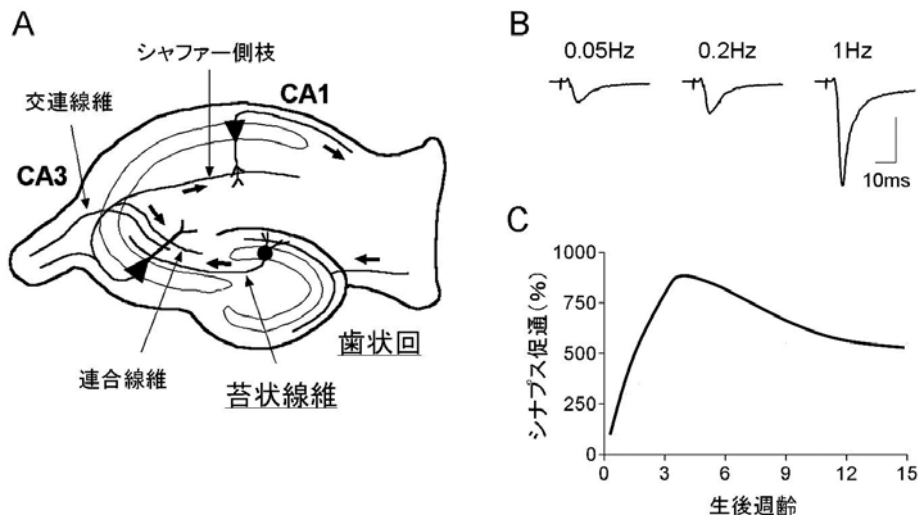


図1 海馬神経回路とシナプス伝達

A: 海馬神経回路の模式図.

B: 苔状線維シナプスにおけるシナプス促進. 刺激頻度上昇とともに興奮性シナプス後電位の振幅が増大する.

C: 1Hz 刺激によるシナプス促進の生後発達変化.

場から著者らが取り組んでいるアプローチ, およびその背景, 周辺状況を紹介する.

海馬と精神疾患

海馬が記憶の形成に重要であることは世間一般にもよく知られている. 統合失調症患者においては海馬の形態などの異常が報告されており, 精神疾患に伴う認知機能障害には海馬の機能不全が関与することが示唆されている³. 実験動物において海馬を破壊すると, 学習・記憶に限らず様々な行動異常が生じる⁴. したがって, 海馬は高次認知機能のみならず, 脳機能全般に広く関与していると考えられる. 海馬と精神疾患の関連という点では, 近年特に歯状回の成体神経新生が注目されている. 海馬の歯状回では成体でも神経新生が続いていることが, ヒトを含む多くの動物において示されている. この神経新生に関わる前駆細胞の増殖がストレスによって抑制され, 抗うつ薬投与によって促進されることから, 成体神経新生はうつ病の病因および治療に関与することが示唆されてきた. しかし, X線照射によって神経新生を抑制した動物でもうつ様行動や不安様行動には変化が生じない. 抗うつ薬投与による行動変化はX線照射によって抑制されるため, 成体神経新生は抗うつ薬の効果発現には関与するが, うつ病の病因とは無関係であると考えられつつある⁵. 最近の研究によって, 統合失調症などの疾患との関連が報告されている遺伝子の一つ, DISC1の発

現を抑制することによって, 成体歯状回の新生神経細胞の発達異常が生じることが示された⁶. この結果は統合失調症の病態に成体神経新生が関与することを示唆するものであり, 今後も神経新生と精神疾患の関係には高い関心が注がれると考えられる. その一方で, 神経新生およびその変化がどのようなメカニズムで海馬機能や行動に影響を及ぼすのかは全く解明されていない. 成体歯状回で新生される神経細胞の多くは, 投射ニューロンである顆粒細胞に分化する. 歯状回は海馬のいわば入り口にあたり, 顆粒細胞は海馬に入力する情報を制御するための特殊な性質を持っている. 神経新生の変化はそのような点に特に影響を及ぼすことによって行動レベルの変化を引き起こしている可能性がある.

苔状線維シナプスと精神疾患

歯状回顆粒細胞はその軸索である苔状線維 (mossy fiber, 以後 MF) を介して海馬 CA3 領域に投射する (図 1A). MF が CA3 錐体細胞に形成するシナプスは解剖学的にも生理学的にもきわめて特殊な性質を持つことで知られている. 一般に, シナプスにおける伝達効率は一定ではなく, シナプス前細胞の活動頻度に依存して動的に変化する. MF シナプスにおいてはこの活動依存性の伝達効率変化が非常に顕著であり, シナプス前細胞 (顆粒細胞) の発火頻度上昇とともに伝達効率が大きく上昇する (シナプス促進, 図 1B)⁷⁻⁹.

表1 飼育環境変化に伴う行動とシナプス伝達の変化

	活動量	不安様行動	シナプス 促進
豊かな環境 (5週間)	↓	↑	↓
豊かな環境 (2~3週間)	↓	—	↓
孤立飼育	—	↓	—

(—) は変化なし

豊かな環境で飼育するとオープンフィールド活動量が低下し、それと相関して2発刺激によるシナプス促進の低下が見られる。不安様行動も飼育環境変化によって変化するが、シナプス促進の変化とは分離がある。

MF シナプスは低頻度発火時の伝達効率が非常に低いため、発火頻度上昇によって伝達効率が高くなった状態でなければCA3錐体細胞の発火に十分な入力を供給できない⁷。したがって、海馬に入力する情報は、MFシナプスの活動依存的性質によってハイパスフィルターをかけられていると考えられる。このMFシナプスにおける促進は生後発達に伴って大きく変化する(図1C)^{8,9}。成体において新生した顆粒細胞が同様の発達変化を示すことを仮定すると、成体神経新生の変化はMFシナプス促進の変化を介して、海馬神経回路に影響を与えると考えられる。実際著者らは、新生神経細胞の生存率を増加させることで知られている「豊かな環境」でマウスを飼育することによって、MFシナプスにおける促進が減少し、その変化が行動変化と関連することを見出した(表1)¹⁰。また、抗うつ薬の慢性投与によってシナプス促進が大きく変化する事、さらに精神疾患様行動異常を示す遺伝子改変マウスにおいて、歯状回の成体神経新生およびMFシナプスの促進に顕著な異常が生じることを示す結果も得ている(未発表データ)。このような苔状線維シナプス伝達の変化あるいは異常は、CA3神経回路の動作に直接的に影響を及ぼすと考えられる。仮にシナプス促進が亢進したとすると、本来CA3に伝達されるべきではない情報が伝達され海馬の異常興奮に結びつき、逆の場合は海馬の活動低下に結びつくと考えられる。双極性障害患者においてMFの走行異常が見られ¹¹、統合失調症患者においてはMFの密度などに異常が見られる¹²。著者らの結果と併せて、これらの報告は、MFシナプスの機能不全やMFの走行異常が、精神神経疾患の病態生理基盤に広く関与することを示唆している。

今後の展望

本稿では、動物モデルを用いてシナプスレベルの現象と精神疾患とを結び付ける一つの考え方を紹介した。単一のモデル動物を用いて特定の精神疾患の症状をすべてモデル化することは困難であり、むしろ中間的表現型(例えばMFシナプスの異常)の解析を中心とした研究が有効であることが示唆されている¹。MFシナプス伝達は多くの神経伝達物質、修飾物質による調節を受けている。これらの中には、MFシナプスに対する選択性が高いもの、もしくはMFシナプスにおいて特に強い効果を持つものがある。その代表例として代謝型グルタミン酸受容体2/3(mGluR2/3)によるシナプス抑制が挙げられるが¹³、最近の研究によってmGluR2/3アゴニストがオランザピンと同程度の抗精神病作用を持つことが報告された¹⁴。この報告は、MFシナプスの異常が精神疾患病態に関与するという著者の仮説を支持するものである。今後、両者の関係の解明が進めば、積極的にMFシナプス伝達およびその調節機構をターゲットとした新規治療薬開発が進むことが期待される。

文献

- Arguello PA, Gogos JA: Modeling madness in mice: one piece at a time. *Neuron* 2006; 52: 179-196.
- Miyakawa T, Leiter LM, Gerber DJ, Gainetdinov RR, Sotnikova TD, Zeng H, Caron MG, Tonegawa S: Conditional calcineurin knockout mice exhibit multiple abnormal behaviors related to schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 8987-8992.
- Harrison PJ: The hippocampus in schizophrenia: a review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 174: 151-162.
- Gray JA, McNaughton N: Comparison between the behavioural effects of septal and hippocampal lesions: a review. *Neurosci Biobehav Rev* 1983; 7: 119-188.
- Sahay A, Hen R: Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nature Neurosci* 2007; 10: 1110-1115.
- Duan X, Chang JH, Ge S, Faulkner RL, Kim JY, Kitabatake Y, Liu XB, Yang CH, Jordan JD, Ma DK, Liu CY, Ganesan S, Cheng HJ, Ming GL, Lu B, Song H: Disrupted-In-Schizophrenia 1 regulates integration of newly generated neurons in the adult brain. *Cell* 2007; 130: 1-13.
- Kobayashi K, Poo M-m: Spike train timing-dependent associative modification of hippocampal CA3 recurrent synapses by mossy fibers. *Neuron* 2004; 41: 445-454.
- Marchal C, Mulle C: Postnatal maturation of mossy fibre excitatory transmission in mouse CA3 pyramidal cells: a potential role for kainate receptors. *J Physiol* 2004; 561: 27-37.

9. Mori-Kawakami F, Kobayashi K, Takahashi T: Developmental decrease in synaptic facilitation at the mouse hippocampal mossy fibre synapse. *J Physiol* 2003; 553: 37-48.
10. Kobayashi K, Ikeda Y, Suzuki H: Locomotor activity correlates with modifications of hippocampal mossy fibre synaptic transmission. *Eur J Neurosci* 2006; 24: 1867-1873.
11. Dowlatshahi D, MacQueen G, Wang JF, Chen B, Young LT: Increased hippocampal supragranular Timm staining in subjects with bipolar disorder. *Neuroreport* 2000; 11: 3775-3778.
12. Kolomeets NS, Orlovskaya DD, Uranova NA: Decreased numerical density of CA3 hippocampal mossy fiber synapses in schizophrenia. *Synapse* 2007; 61: 615-621.
13. Kamiya H, Shinozaki H, Yamamoto C: Activation of metabotropic glutamate receptor type 2/3 suppresses transmission at rat hippocampal mossy fibre synapses. *J Physiol* 1996; 493: 447-455.
14. Patil ST, Zhang L, Martenyi F, Lowe SL, Jackson KA, Andreev BV, Avedisova AS, Bardenstein LM, Gurovich IY, Morozova MA, Mosolov SN, Neznanov NG, Reznik AM, Smulevich AB, Tochilov VA, Johnson BG, Monn JA, Schoepp DD: Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. *Nature Medicine* 2007; 13: 1102-1107.

(受付 : 2007 年 10 月 15 日)

(受理 : 2007 年 12 月 13 日)
