

第 99 回日本精神神経学会総会

精神医学奨励賞受賞講演

リチウムの神経保護作用

橋本 亮太

はじめに

リチウムは、もっともよく使われる気分安定薬の一つである。その作用機序はいまだ不明であるが、近年リチウムの神経細胞保護作用と神経新生促進作用がその候補として盛んに研究されている^{1,2,3)}。そこで、大脳皮質神経細胞初代培養系におけるリチウムの神経細胞保護作用と神経新生促進作用のメカニズムについて述べたいと思う。

リチウムの神経細胞保護作用とそのメカニズム

リチウムの細胞のモデルにおける保護作用は、通常 3 mM (3 mEq) 以上の濃度で認められ、さらにそれは急性の効果 (1 分から 1 時間) であることが多い。リチウムは気分安定薬として 0.4–1.2 mM で使用され、その効果発現には数日かかるのが通常である。このことは、過去の細胞モデルにおける保護作用は、臨床における作用機序とは別のものであることを示唆している。そこで、われわれは大脳皮質神経細胞の初代培養系において、治療有効濃度のリチウムの長期投与による神経細胞保護系を確立した。ラット胎児大脳皮質神経細胞を 15 日間分散培養し、グルタミン酸を培養液に加えると神経細胞の興奮性細胞死が 24 時間後に認められた。グルタミン酸を加える前に、0.2–1.6 mM のリチウムで 6 日間前処理すると神経細胞死が阻害され、その最大の効果は 1 mM にて認められた。神経細胞保護効果はリチウムの 2 日未満の短時間の前投与では認められなかった。

このことより、臨床における有効濃度のリチウムを長期投与することによって神経細胞保護作用がおこることが示された。

グルタミン酸による興奮毒性は NMDA レセプターの活性化による細胞内へのカルシウムの流入がトリガーとなっておこることが知られている。治療有効濃度のリチウムを長期前投与すると、グルタミン酸刺激によるカルシウムの流入が減少し、神経細胞死がブロックされることが示された。リチウム投与により、NR2 レセプターをチロシンリン酸化することで知られている Src 型チロシンキナーゼの活性が低下し、続いて NR2B レセプターのチロシンリン酸化の減少が認められた。NMDA レセプターの活性化はそのリン酸化によって制御されることが知られていることから、リチウムの神経細胞保護効果には、Src 型チロシンキナーゼ/NMDA レセプターのリン酸化/細胞内カルシウムという細胞内のシグナル伝達経路が重要な役割を果たしていると考えられた。次に BDNF にも、大脳皮質神経初代培養系にてリチウムと同様に興奮毒性に対する神経細胞保護効果が認められた。リチウムと BDNF の神経細胞保護作用は K252a (Trk インヒビター) や BDNF の中和抗体により抑制されることから、リチウムは BDNF を介して神経保護作用を持つことが示唆された。また、細胞内の BDNF レベルはリチウム投与 3 日後に増加し、5 日後に減少することが示された。BDNF のレセプターである TrkB

のリン酸化がリチウム投与後5日目に上昇することから、細胞内のBDNFレベルの減少は培養液中へのBDNFの放出によることが示唆された。さらにBDNFのノックアウトマウスではリチウムによる神経細胞保護作用が認められないことより、リチウムによる神経細胞保護効果には、BDNF/TrkBシグナリングの活性化が必要と考えられた。これらのことから、リチウムによる神経細胞保護効果には、Src型チロシンキナーゼの活性の低下/NMDAレセプターのチロシンリン酸化の減少/カルシウム流入の減少とBDNFの発現の増加/TrkBのリン酸化の増加が重要な働きをしていることが示唆された^{4,5,6)}。

リチウムの神経新生促進とそのメカニズム

成体脳において、神経新生が盛んにおこなわれていることが知られている。老化によって海馬歯状回の神経新生が減退し、それが老化による脳機能の低下に結びついている可能性が考えられる。ラットにおいて、リチウムが海馬歯状回の神経新生を促進することが近年報告されたが、そのメカニズムについてはまだ不明である³⁾。そこで、神経前駆細胞を胎児ラット脳から分散培養し、その増殖に対するリチウムの効果について検討した。神経前駆細胞の増殖は、BrdU (5-bromo-2'-deoxyuridin: DNAが複製されるときにDNAに組み込まれる)を用いて検出した。大脳皮質より分散培養した神経前駆細胞にリチウム(0.5 mMと1 mM)を投与すると、BrdU陽性の細胞数が増加した。また、小脳から分散培養した神経前駆細胞においてもリチウム(1 mMと3 mM)を投与することにより同様の効果が得られた。BrdU陽性の細胞は、ネスチン(神経前駆細胞のマーカー)でも陽性であったが、MAP2(成熟神経細胞のマーカー)やGFAP(グリア細胞のマーカー)では陰性であった。このことより、BrdU陽性の細胞は神経前駆細胞であることが確認された。成体脳で、神経新生を制御する因子がいくつか報告されているが、その中でグルタミン酸レセプター系、グルココルチコイド、そして抗

精神病薬であるハロペリドールが神経新生を妨げる方向に働くことが報告されている。そこで、これらの物質の小脳由来神経前駆細胞の増殖に与える影響を調べたところ、いずれも増殖レベルを減少させることがわかった。そこで、リチウムのこれらの物質による増殖の阻害に対する効果を検討した結果、グルタミン酸、グルココルチコイド、ハロペリドールによる神経前駆細胞増殖の減少はいずれもリチウムによって正常化されることが判明した。このことより、リチウムは神経前駆細胞の増殖に対して、比較的下流の共通の経路に対して働くことが示唆された⁷⁾。神経新生に影響を与える因子でしかもリチウムによって制御されるものにはBDNFやGSK3- β があり、これらが神経新生促進の共通の経路に大きな寄与をしている可能性がある。

まとめ

リチウムによる神経細胞保護効果や神経新生促進作用とそのメカニズムについて概説した(図1)。そのメカニズムを明らかにすることにより、気分障害の新しい治療薬の開発に結びつけることができるかもしれない。今後、気分安定薬の作用機序を、神経細胞を用いた系で検討することがますます重要になってくると考えられる。

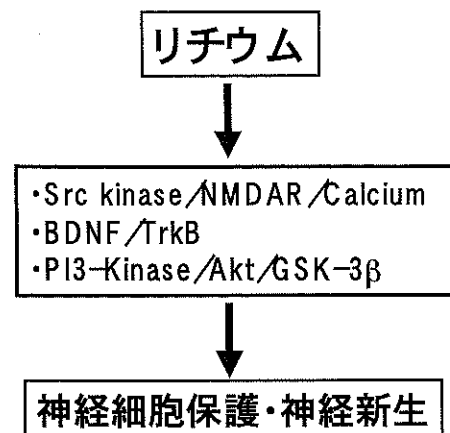


図1

文 献

- 1) Manji HK, Drevets WC, Charney DS. *Nat Med.* 7, 541-547, 2001
 - 2) Chuang D-M, Chen RW, Chalecka-Franaszek E, Ren M, Hashimoto R et al.: *Bipolar disorder.* 4, 129-136, 2002
 - 3) Chen G, Rajkowska G, Du F, Seraji-Bozorgzad N, Manji HK. *J. Neurochem.* 75, 1729-1734, 2000
 - 4) Hashimoto R, Hough C, Nakazawa T, Yamamoto T, Chuang D-M. *J Neurochem* 80, 589-597, 2002
 - 5) Hashimoto R, Fujimaki K, Jeong MR, Christ L, Chuang D-M. *FEBS Lett*, 538 (1-3) : 145-148, 2003
 - 6) Hashimoto R, Takei N, Shimazu K, Christ L, Lu B, Chuang D-M. *Neuropharmacology.* 43 : 1173-1179, 2002
 - 7) Hashimoto R, Senatorov V, Kanai, H, Leeds P, Chuang D-M. *Neuroscience* 117 (1) : 55-61, 2003
-