

総説

グルタミン酸と精神疾患：モノアミンを超えて グルタミン酸トランスポーターと精神疾患

田中 光一

要約：グルタミン酸は、中枢神経系において主要な興奮性神経伝達物質であり、記憶・学習などの脳高次機能に重要な役割を果たしている。しかし、その機能的な重要性の反面、興奮毒性という概念で表されるように、過剰なグルタミン酸は神経細胞障害作用を持ち、主要な精神疾患に関与すると考えられている。我々は、グルタミン酸の細胞外濃度を制御するグリア型グルタミン酸トランスポーターの機能を阻害したマウスを作製し、そのマウスに、自閉症や統合失調症で観察される脳形成異常と似た脳発達障害や社会行動の障害、強迫性行動、統合失調症様の行動異常が観察されることを発見した。さらに、統合失調症、うつ病、強迫性障害、自閉症など主要な精神疾患において、グリア型グルタミン酸トランスポーターの異常が報告されている。これらの結果から、我々は、主要な精神疾患の中に、グルタミン酸トランスポーターの異常による興奮性と抑制性のアンバランスが原因で発症する患者が一定の

割合存在し、「グルタミン酸トランスポーター機能異常症候群」として分類できると考えている。グリア型グルタミン酸トランスポーターを活性化する化合物は、新しい抗精神疾患薬として有用であると期待される。

1. はじめに

グルタミン酸は哺乳類の中枢神経系において記憶・学習などの高次機能を調節する主要な興奮性神経伝達物質として知られている(1)。一方で、細胞外グルタミン酸の上昇は、グルタミン酸受容体の過剰な活性化によりグルタミン酸興奮毒性と呼ばれる神経細胞障害作用を持ち、多くの精神疾患に関与している(2)。細胞外グルタミン酸濃度は、グルタミン酸トランスポーターにより厳密に制御されている(図1)。これまで、5種類のグルタミン酸トランスポーターサブタイプ、EAAT1 (GLAST), EAAT2 (GLT1), EAAT3 (EAAC1), EAAT4, EAAT5 が単離され、その分子の実態が明らか

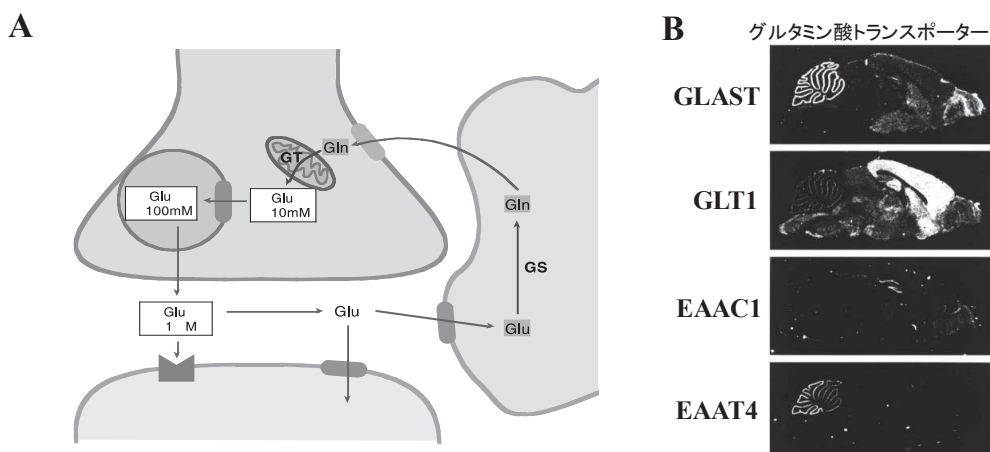


図1 シナプスのグルタミン酸動態 (A) とグルタミン酸トランスポーター mRNA の脳内局在 (B)
Glu: グルタミン酸, Gln: グルタミン, GS: グルタミン合成酵素, GT: グルタミナーゼ. B はマウス脳の矢状断

キーワード: グルタミン酸, トランスポーター, 統合失調症, うつ病, 強迫性障害
東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子神経科学 (〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45)
E-mail: tanaka.aud@mri.tmd.ac.jp 原稿受領日: 2013年9月2日, 依頼原稿
Title: Role of glutamate transporters in the pathophysiology of major mental illnesses
Author: Kohichi Tanaka

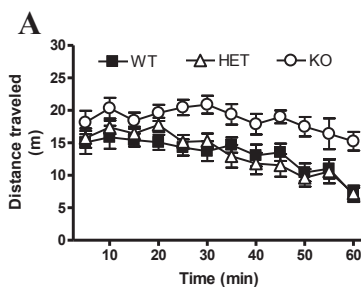
にされている。GLAST, GLT1は主にアストロサイトに, EAAC1とEAAT4は神経細胞に, EAAT5は網膜に発現している。シナプス間隙におけるグルタミン酸の除去は, 主にアストロサイトに存在する2種類のグルタミン酸トランスポーターGLAST, GLT1の活性により制御されている。本稿では, GLAST, GLT1の機能障害に着目し, その機能障害がどのような精神疾患の発症に関与するかを概説する。

2. 統合失調症におけるGLAST・GLT1の関与

統合失調症は, 幻覚・妄想などの陽性症状と, 無為自閉, 感情鈍麻, 意欲の減退などの陰性症状, ワーキングメモリーなどの障害による認知障害を示し, 世界中でおよそ100人に1人が発症する精神疾患である。NMDA受容体欠損マウスやNMDA受容体阻害薬を投与された動物が統合失調症様の症状を示すことから, グルタミン酸神経伝達の低下が統合失調症の有力な病態であると考えられている。しかし, 最近の臨床試験結果から, グルタミン酸の放出を抑制する代謝型グルタミン酸受容体mGluR2/3のアゴニストが統合失調症の治療薬として有望であることが報告された(3)。この報告は, 統合失調症では細胞外グルタミン酸濃度が上昇し, 脳全体として興奮性優位となっている可能性を示唆している。さらに, 統合失調症患者の遺伝子解析から, GLAST遺伝子座の欠失やGLT1のミスセンス変異がある症例が報告された(4, 5)。また, 統合失調

症の死後脳の解析から, GLT1およびGLASTの発現が減少することも報告されている(6)。そこで, まずGLAST欠損マウスの行動解析を行った。GLAST欠損マウスは, 新規環境下に置かれると, 野生型に比べ行動量が増加し(図2), その増加はハロペリドールやmGluR2/3のアゴニスト(LY379268)などの統合失調症治療薬で改善される(7)。さらに, グルタミン酸受容体阻害薬であるMK-801により誘発される行動量の増加が, GLAST欠損マウスでは悪化する(図2)(7)。これらの行動異常は, 統合失調症の陽性症状に相当する。また, GLAST欠損マウスは, 新奇マウスに対するsniffingなどの行動時間が減少し(図2), 巣作り行動も障害されており, 社会行動に障害が見られた(8)。これらの行動異常は, 統合失調症の陰性症状に相当する。さらに, GLAST欠損マウスはpairwise discrimination taskが障害され, 統合失調症の認知障害に類似した症状を示す(8)。これらの結果は, GLAST欠損マウスが統合失調症のモデル動物であることを示しており, 「アストロサイトに発現するグルタミン酸トランスポーターGLASTの機能異常によるグルタミン酸機能亢進」が統合失調症の発症に重要な役割を果たすと考えられる。GLT1に関しては, 統合失調症の患者の約0.1%にArg106Hisのミスセンス変異が見られることが, 最近報告された(5)。我々は, このミスセンス変異によりGLT1のグルタミン酸取り込み活性が低下することを見いだしている。現在,

新奇環境下での行動量の増加
(陽性症状)



社会性行動の異常
(陰性症状)

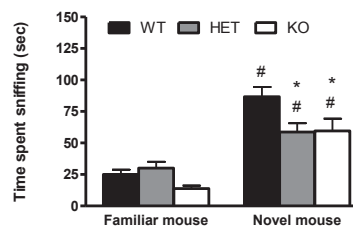
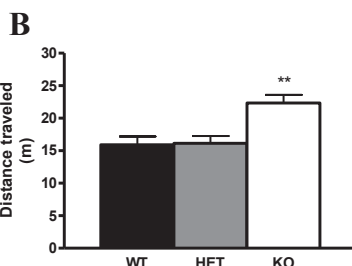
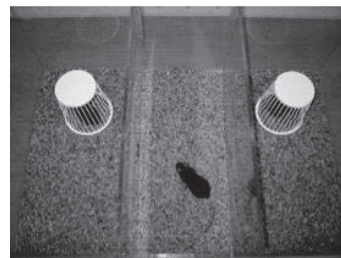


図2 グルタミン酸輸送体GLAST欠損マウスは統合失調症に似た行動異常を示す

GLT1 の発現を低下させたマウスを用いて、統合失調症様行動異常が観察されるかどうか解析している。

統合失調症の主要な仮説の1つとして、「神経発達障害仮説」がある。統合失調症患者では、海馬・扁桃体の細胞構築の異常や萎縮、側脳室・第三脳室の拡大が認められる。そこで筆者は、グルタミン酸トランスポーターの機能障害が統合失調症に似た神経発達障害を引き起こすのではないかと考えた。統合失調症患者で遺伝子異常が報告されている GLAST および GLT1 の両者を欠損させたダブル欠損マウス (DK マウス) を作製し、脳形成期におけるグルタミン酸機能亢進状態を再現した(9)。DK マウスは胎生 17 日以降に死亡し、大脳皮質・海馬の層形成障害、扁桃体の核形成障害、側脳室・第三脳室の拡大など統合失調症に似た神経発達障害を示した (図 3)。これらの脳発達障害は、グルタミン酸受容体 NR1 の欠損により正常化された (10)。さらに、DK マウスの脳では、視床に神経細胞死が見られた。統合失調症患者では、視床の体積減少、課題遂行中の血流低下、代謝異常が報告されている。以上の結果は、胎児期のグルタミン酸トランスポーター GLAST・GLT1 の機能障害は、統合失調症に似た神経発達障害を起こすことを示している。また、統合失調症のリスク要因として報告されている胎児期・周産期の栄養障害(11)、脳虚血(12)、ウイルス感染(13, 14) は、グルタミン酸トランスポーターの機能を阻害

することが知られている。これらのことは、アストロサイトに発現するグルタミン酸トランスポーターの機能障害は、統合失調症の発症に関与することを示している (図 3)。

最近、統合失調症の発症危険状態を発症へと移行させる要因として、海馬における細胞外グルタミン酸濃度の上昇が報告された(15)。我々は、グルタミン酸トランスポーター GLT1 を可逆的に欠損させるマウスを作製しており、そのマウスの解析は統合失調症の発症危険状態を発症へと移行させる分子機序を解明するのに貢献すると期待される。統合失調症の発症危険状態を発症へと移行させる機序の解明は、早期介入による統合失調症の発症予防法の開発に役立つと考えられる。

3. うつ病における GLT1, GLAST の関与

うつ病は、抑うつ気分と興味・喜びの喪失を特徴とする精神疾患である。現在、うつ病の病態には、モノアミン系のシナプス伝達障害が関与すると考えられており、選択的セロトニン再取り込み阻害薬を始め、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬が広く使用されている。しかし、これらの抗うつ薬の有効率は 70% であり、30% の患者は薬剤抵抗性である。さらに、従来の抗うつ薬は、治療効果が得られるまでに多くの時間を必要とし、たとえ効果があっても再発の頻度が高く、モノアミン系のシナプス伝達障害だけでは、

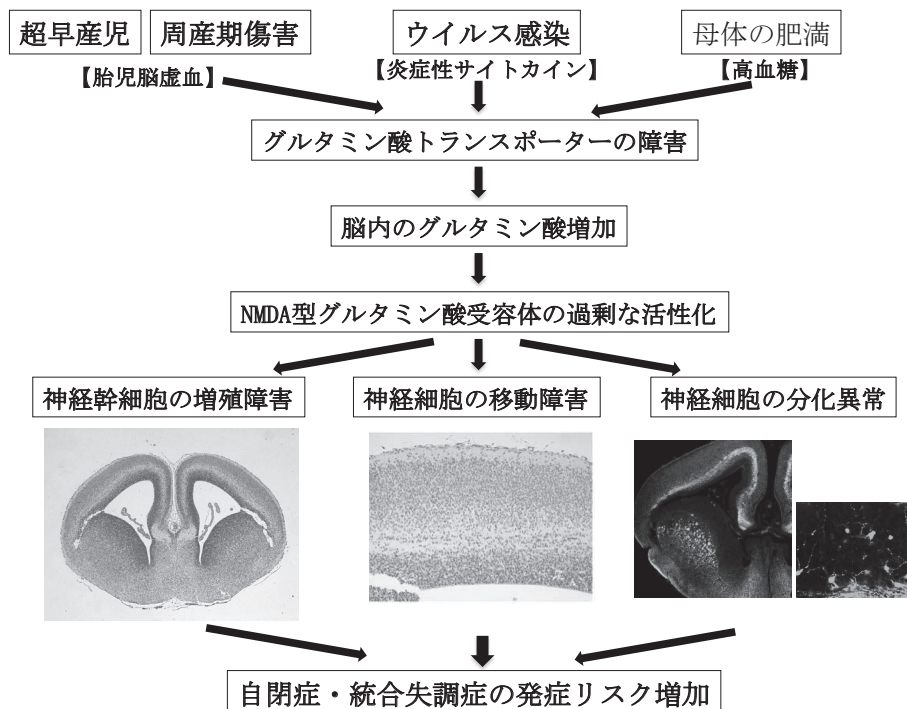


図 3 自閉症・統合失調症のリスク要因とグルタミン酸

うつ病の病態を説明できないことが明らかになりつつある(16). 近年, うつ病においても, グルタミン酸神経伝達系の亢進を示唆する以下のような証拠が蓄積し, 一つの仮説を形成しつつある(17).

- ① NMDA 受容体の阻害薬であるケタミンが, うつ病患者および動物モデルにおいて即効性の抗うつ作用を持つ(17).
- ② うつ病患者の血中・脳脊髄液中・脳内のグルタミン酸濃度は上昇している(18, 19).
- ③ うつ病患者の脳では GLAST, GLT1 が減少している(20).
- ④ GLT1 の発現を増強する β -lactam 系抗生物質(セフトリアキソン)が, マウスの強制水泳や尾懸垂テストの無動時間を減少させる(21).
- ⑤ GLAST・GLT1 を活性化するリルゾールは, 治療抵抗性うつ病に効果がある(22).

GLT1 の発現が半分減少しているヘテロマウスに慢性ストレスを負荷すると, 強制水泳や sucrose preference テストなどのうつ病様行動異常が悪化することを見つけた. さらに, セフトリアキソンおよびリルゾールの抗うつ作用は, GLT1 ヘテロマウスで減少していることがわかった. また, GLT1 の阻害薬である dihydrokainate を infralimbic prefrontal cortex に注入すると, リルゾールの抗うつ作用が阻害された. さらに, うつ病の発症に重要な役割を果たすストレスが, GLT1, GLAST の機能を阻害することも報告されている. 最近, GLT1 の発現亢進に関与する HSF1 (heat shock factor 1) の欠損マウスが, うつ様行動を示すことが報告された(23). これらの知見から, グルタミン酸トランスポーターの機能不全によるグルタミン酸神経伝達系の過剰な活性化が, うつ病の発症にも関与している可能性がある. 現在, 我々は, グルタミン酸トランスポーターの脳部位特異的欠損マウスを作製し, 新しいうつ病モデルを作製中である.

4. 強迫性障害・自閉症における GLT1 の関与

強迫性障害は, 強迫観念・強迫行為を特徴とする疾患である. 多くは思春期過ぎから発症し, 人口の2~3%が罹患歴を持つ. 従来, セロトニン神経伝達の異常が強迫性障害に関与すると考えられてきた. しかし, セロトニン神経伝達を上昇させる抗うつ薬などの治療では, 一部の患者さんにしか効果がなく, セロトニン神経伝達の障害だけでは強迫性障害の病態を説明できない. 最近, グルタミン酸神経伝達の亢進が強迫性障害の発症にも重要な役割を果たすことが報告されている. 主なものに, ①強迫性障害患者の脳内ではグルタ

ミン酸量が増加し, これにより神経伝達が亢進している, ②グルタミン酸神経伝達に関わる遺伝子の一塩基多型頻度が強迫性障害患者では増加している, ③グルタミン酸神経伝達を抑制する薬剤に強迫性障害の治療効果がある, といったことが挙げられる(24).

自閉症は, 社会性行動の喪失や言語発達の遅延を特徴とする脳高次機能の発達障害である. グルタミン酸神経伝達系の亢進は自閉症の重要なリスクであり, 脳の形成に極めて重要な役割を持つ. 自閉症様の行動を示す脆弱X症候群や結節性硬化症の患者ではグルタミン酸神経伝達の亢進が報告されている. 自閉症のゲノムワイドな連鎖解析により, 11番染色体の11p12-13が自閉症に関連があることが明らかになった(25). この領域は GLT1 の遺伝子座である.

最近, 我々は誘導型 Cre & loxP システムを使って生後3週齢に GLT1 遺伝子の欠損を誘導すると, マウスの思春期に相当する7週齢の時点で, GLT1 タンパク質の量は, 対照群と比べて約30%にまで減少することを見つけた. このマウスは, 過度な毛繕い行動を示すようになり, 顔面には激しい裂傷が生じた. このマウスの痛覚や皮膚に異常が見られないことから, 過度な毛繕い行動は中枢神経系の異常に起因すると考えられる. この行動異常は, 強迫性障害と自閉症に共通する主要な症状である「繰り返し行動」に相当する. このモデルでは, 不安の亢進や社会性行動の異常が見られず, 純粋な「繰り返し行動」のみを再現しており, 疾患モデルではなく症状モデルと考えられる. 現在, このモデルを用いて, 「繰り返し行動」の神経基盤や新規治療薬の開発を行っている. 繰り返し行動の抑制には, NMDA 受容体の阻害薬であるメマンチンが有効であることを明らかにした.

5. おわりに

統合失調症, うつ病, 自閉症, 強迫性障害は代表的な精神疾患であり, 独立した疾患単位として考えられている. しかし, 分類の難しい境界線が存在すること, 統合失調症や重症のうつ病が同一家系に集積すること, 社会性の低下や不安の亢進など共通の症状が存在することから, 全ての精神疾患は単一の精神病の異なった段階・表現型であるという単一精神病仮説が提唱されている. これらの疾患の共通の病態として, 神経伝達の障害および神経発達障害が示唆されている. グルタミン酸は統合失調に関与する神経伝達物質として知られているが, 最近になり, うつ病・強迫性障害にも関与していることが示された. 我々は, グルタミン酸シナプス伝達の過剰な活性化が, 脳の発達障害をもたら

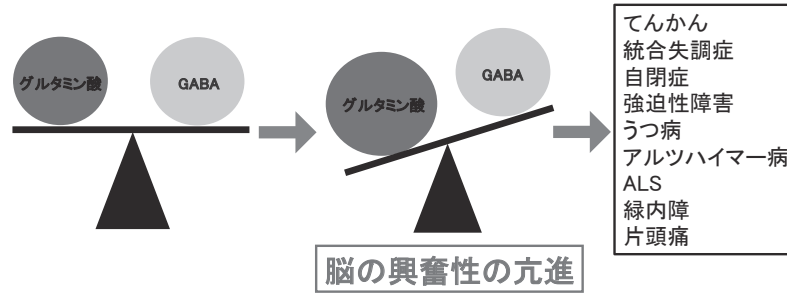


図4 精神神経疾患における興奮／抑制アンバランス仮説

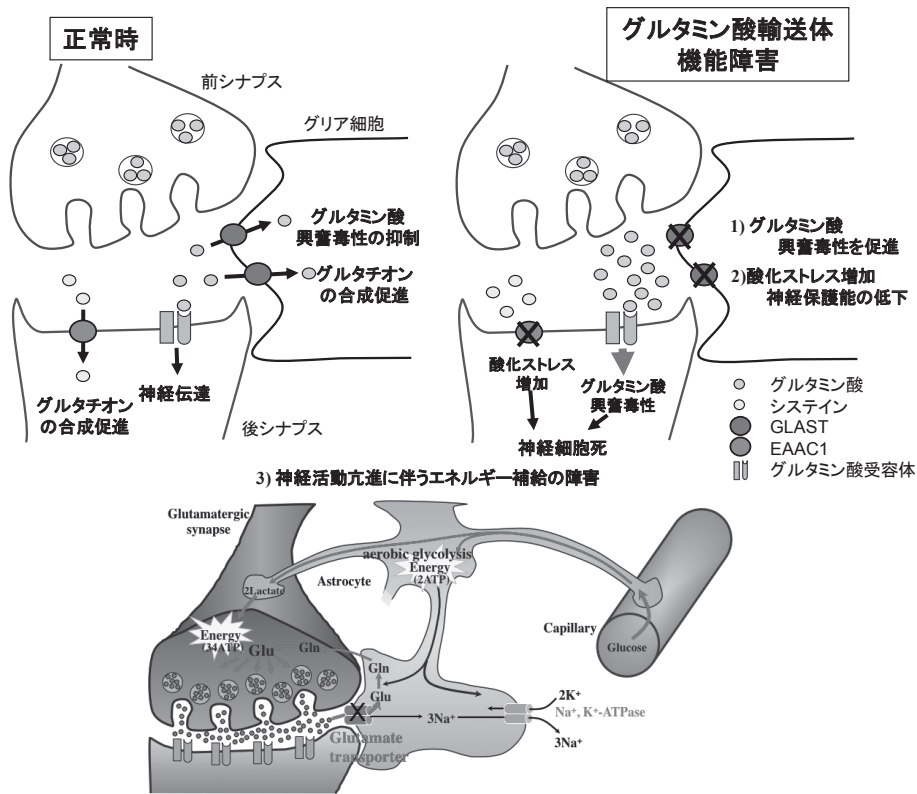


図5 グルタミン酸トランスポーターの機能障害が神経機能に及ぼす影響

すことを明らかにした。また、我々は、グルタミン酸の細胞外濃度を制御するグルタミン酸トランスポーター GLAST, GLT1 の機能を阻害したマウスを作製し、そのマウスに社会性行動の異常、繰り返し行動、統合失調症の陰性症状や陽性症状に相当する行動異常が起こることを発見した。さらに、統合失調症、うつ病、強迫性障害、自閉症など主要な精神疾患において、グリア型グルタミン酸トランスポーターの異常が報告されている。これらの結果から、我々は、主要な精神疾患の中に、グルタミン酸トランスポーターの異常による興奮性と抑制性のアンバランスが原因で発症する患者が一定の割合存在し、「グルタミン酸トランスポーター機能異常症候群」として分類できると考えている

(図4)。さらに、我々は、グルタミン酸トランスポーターの機能異常の起こる時期・部位の違いにより、各精神疾患に特有な症状が起こると考えており、時期特異的・部位特異的グルタミン酸トランスポーター欠損マウスを作製し、研究を進めている。

グリア型グルタミン酸トランスポーターの機能障害は、どのようにして神経細胞の形成・機能障害をもたらすのか？ 現在までわかっている機序としては、以下の3つが考え得る(図1)。①細胞外グルタミン酸濃度の上昇によるシナプス外グルタミン酸受容体および隣接シナプスのグルタミン酸受容体の活性化、②グリア内グルタミン酸の枯渇がもたらすグルタチオン合成の減少による酸化ストレスの亢進、③神経活動が亢進

している部位への選択的エネルギー補給システムの障害 (図5)(26).

このように、グリア型グルタミン酸トランスポーターは、多様な機能を担っている。従って、グルタミン酸トランスポーターの取り込み活性を促進する薬物は、グルタミン酸トランスポーター機能異常症候群の患者に共通した治療薬として有効であると期待される(27).

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Nakanishi S, et al. *Brain Res Rev.* 1998;26:230-235.
- 2) Choi DW. *Neuron.* 1988;1:623-634.
- 3) Patil ST, et al. *Nat Med.* 2007;13:1102-1107.
- 4) Walsh T, et al. *Science.* 2008;320:539-543.
- 5) Need AC, et al. *Am J Hum Genet.* 2012;91:303-312.
- 6) Shan D, et al. *Schizophr Res.* 2013;144:1-8.
- 7) Karlsson RM, et al. *Biol Psychiatry.* 2008;64:810-814.
- 8) Karlsson RM, et al. *Neuropsychopharmacology.* 2009;34:1578-1589.
- 9) Matsugami TR, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:12161-12166.
- 10) Aida T, et al. *PloS One.* 2012;7:e36853.
- 11) Eyles D, et al. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103:538-545.
- 12) Raymond M, et al. *J Neurosci.* 2011;31:17864-17871.
- 13) Fotheringham J, et al. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2008;3:105-116.
- 14) Costello DA, et al. *Hippocampus.* 2013;23:696-707.
- 15) Schobel SA, et al. *Neuron.* 2013;78:81-93.
- 16) Kugaya A, et al. *CNS Spectr.* 2005;10:808-819.
- 17) Sanacora G, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7:426-437.
- 18) Hashimoto K, et al. *Biol Psychiatry.* 2007;62:1310-1316.
- 19) Mitani H, et al. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006;30:1155-1158.
- 20) Choudary PV, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:15653-15658.
- 21) Mineur YS, et al. *Biol Psychiatry.* 2007;61:250-252.
- 22) Sanacora G, et al. *Biol Psychiatry.* 2007;61:822-825.
- 23) Uchida S, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108:1681-1686.
- 24) Ting JT, et al. *Curr Chem Genomics.* 2008;2:62-75.
- 25) Autism Genome Project Consortium, et al. *Nat Genet.* 2007;39:319-328.
- 26) Voutsinos-Porche B, et al. *Neuron.* 2003;37:275-286.
- 27) Tanaka K. *Trends Mol Med.* 2005;11:259-262.