

厚生労働科学研究費補助金
こころの健康科学研究事業

感情障害の発症脆弱性素因に関する
神経発達・神経新生的側面からの検討
並びにその修復機序に関する
分子生物学的研究
(課題番号 H14-こころ-003)

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 三國雅彦
(群馬大学大学院医学系研究科脳神経精神行動学分野)

平成17年3月

目 次

I. 総括研究報告書

「感情障害の発症脆弱性素因に関する神経発達・神経新生的側面からの検討並びにその修復機序に関する分子生物学的研究」

群馬大学大学院医学系研究科脳神経精神行動学分野 三 國 雅 彦

II. 分担研究報告書

1. 「感情障害の発症脆弱性の分子基盤と病態形成機序の解明に関する研究」

群馬大学大学院医学系研究科脳神経精神行動学分野 三 國 雅 彦

2. 「感情障害剖検脳の細胞構築学的研究」

慈恵病院・慈恵精神医学研究所 池 田 研 二

3. 「海馬でのニューロステロイド合成と作用に関する研究」

東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻 川 戸 佳

4. 「気分障害におけるグルココルチコイドホルモン受容体異常の検討」

山口大学医学部高次神経科学講座 渡 辺 義 文

5. 「うつ病の脆弱性に関する神経生物学的研究：interferon- α によるうつ病脆弱性モデルの解析」

九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野 神 庭 重 信

6. 「躁うつ病における膜受容体からの細胞骨格へのシグナル伝達異常に関する研究」

群馬大学大学院医学系研究科高次細胞機能学分野 白 尾 智 明

7. 「動物モデルを用いた躁うつ病の再発脆弱性に関する研究」

理化学研究所脳科学総合研究センター精神疾患動態研究チーム 加 藤 忠 史

8. 「抗うつ療法の奏功機転候補分子の機能的評価に関する研究」

国立精神・神経センター 精神保健研究所 山 田 光 彦

9. 「神経ステロイドの脳波学的解析」

国立精神・神経センター精神保健研究所精神生理部 内 山 真

III. 研究成果の刊行一覧表

IV. 資 料

感情障害の発症脆弱性素因に関する神経発達・神経新生的側面からの検討
並びにその修復機序に関する分子生物学的研究

主任研究者 三國雅彦

群馬大学大学院医学系研究科脳神経精神行動学分野 教授

研究要旨：

本研究では感情障害の初発が 20 歳代と 50 歳代にあるので、その発症脆弱性について神経発達期と退行期との両面から脳画像解析や死後脳解析で明らかにするとともに、発症脆弱性について前方視的に追跡調査し、PET 画像での感情障害発症予測の可能性を明らかにすることを目的としている。さらにその修復機序を解明するための基礎的研究を推進し、根治的な薬物療法の開発や一次予防法の確立の糸口を得ることも目標としている。今年度も精力的な研究活動がなされて以下のような成果が得られている。

中高年初発のうつ病の病死脳の解析の結果、前頭前野深部白質にはマクロファージを伴う白質細動脈数がうつ病群で多く、ミクログリアを反映する Iba-1 陽性細胞の増加がうつ病群で認められ、炎症性反応の亢進が示唆される知見が得られた。一方、平均 60 歳の中高年初発うつ病、若年発症うつ病、健康対照について MRI の T2 強調画像での白質高信号の程度は中高年初発うつ病でのみ高信号の程度が重く、若年発症うつ病と健康対照とでは有意差はなかった。また、平均 61 歳のがん手術後に初発したうつ病の FDG-PET の解析では健康対照に比して、左下前頭回 (BA9 野)、右上側頭回 (BA22 野)、両側中心前回 (BA6 野) で有意な低下が観察された。さらに、がん告知後、精神症状が認められないがん患者の同意と協力を得て、3 カ月後、6 カ月後に大うつ病エピソードや不安を伴う適応障害を起こした症例や Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) で 14 点以上となった症例と、精神症状を起こさなかった症例や HADS で 13 点以下だった症例について前方視的調査した結果、左側 BA9 野の背外側の一部、右上前頭回 (BA6 野) の一部、右上側頭回 (BA22 野) ですでに FDG-PET でのグルコースの取り込みが低下していることを明らかにした。したがって、中高年初発のうつ病には微小な脳血管障害が脆弱性として存在している可能性があり、血管内皮の保護剤や抗炎症剤が一次予防になる可能性が示唆されたことになる。

視床下部—下垂体—副腎皮質系の機能異常が高率に見出される感情障害の病態におけるグルココルチコイド受容体 (GR) の α と β の isoform の発現比率を、ヒトリンパ球を用いて検討した結果、未服薬の感情障害では α isoform の発現量が健常対照に比較して低下していることが明らかになり、しかも、この変化はうつ状態の改善とは相関せず、素因的な指標である可能性が示唆された。また、デキサメサゾンの抑制能との関連では α isoform の発現量とは相関せず、 β isoform の発現量が低いこととデキサメサゾン非抑制とが相関することを明らかにした。

うつ病を誘発することで知られる h-interferon- α (hINF- α) を投与したラットで海馬神経新生が抑制されること、hINF- α 投与がアストログリアを介したインターロイキン-1 β 産生反応を誘発して神経新生を抑制することを明らかにし、死後脳解析の結果と同様

に炎症性の器質因がうつ病の発症脆弱性に関与していることを示唆する貴重な知見を得た。

躁うつ病の動物モデルはないので、ミトコンドリア遺伝子複製酵素に一塩基変異を導入し、校正活性を失わせた変異体を作製し、ミトコンドリア遺伝子変異を加速させたマウスを作成することに成功した。そのマウスは行動科学的分析により不安水準が高いことが明らかにされ、長期の行動リズムの測定により周期的な行動量の変化を示すことが観察された。しかも、その海馬 CA1 錐体細胞内の GTP 結合タンパク質を介するカルシウムシグナリングが低下していることを明らかにした。躁うつ病の遺伝的モデルとなる可能性がある。

脳内の異動中の神経新生細胞を網羅的に解析するシステムを開発するため、ドレプリン A の特異的配列に対する抗体と、ドレプリン A と E に対する抗体とを組み合わせる方法を開発し、ラット側脳室下帯の移動中の神経新生細胞を染め分けることに成功した。このシステムで神経新生を制御する技術の確立が期待される。

ラット海馬の神経細胞自身が局所的にコレステロールから 17- β -エストラジオールを合成していることを証明し、エストラジオール受容体が CA1-CA3 や DG 領域の神経シナプスに存在することを免疫電子顕微鏡観察によって証明するとともに、低濃度のエストラジオール処理がラット海馬の単一神経の樹状突起スパイン数を増加させることを明らかにした。しかも、ラット海馬神経細胞のシナプス伝達の長期増強をコルチコステロンは抑制し、その抑制をエストラジオール処理が解除することも明らかにした。したがって、ストレスから神経細胞を保護する新規薬物療法の可能性がみえてきているといえる。

神経ステロイドの作用ターゲットタンパク質の一つである GABA-A 受容体複合に作用するベンゾジアゼピンの及ぼす獲得技能の睡眠後の改善に及ぼす効果を解析し、ベンゾジアゼピン系睡眠導入剤は睡眠中のシグマ帯域の活動を増加させる場合に獲得技能の睡眠後改善がむしろ悪化してしまうことを明らかにした。

抗うつ療法の奏効機転に関わる遺伝子をスポットした cDNA microarray を作成し、抗うつ療法に共通して発現が変化する複数の DNA 断片を同定した。このなかには前シナプスの小胞上に存在するタンパク質をコードする遺伝子が多数含まれていた。実際、抗うつ薬を動物に長期投与すると、前シナプス膜に存在するタンパク質の発現量の変化よりも、小胞上に存在し神経伝達物質の開口放出に関与するタンパク質の発現量が有意に増加していることを明らかにした。したがって、抗うつ療法が神経伝達物質の開口放出機構や神経突起進展などの神経回路網の再編という可塑的な変化を起こしている可能性が示唆されている。

分担研究者

- 三國 雅彦 (群馬大学大学院医学系研究科脳神経精神行動学分野教授)
- 池田 研二 (慈圭病院医師・慈圭精神医学研究所研究員)
- 川戸 佳 (東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻教授)
- 渡辺 義文 (山口大学医学部高次神経科学講座教授)
- 神庭 重信 (九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野教授)
- 白尾 智明 (群馬大学大学院医学系研究科高次神経機能学分野教授)
- 加藤 忠史 (理化学研究所脳科学総合研究センター精神疾患動態研究チームリーダー)
- 山田 光彦 (国立精神・神経センター精神保健研究所老人精神保健部長)
- 内山 真 (国立精神・神経センター精神保健研究所神経生理学部長)

A. 研究目的、経過、背景

本研究では感情障害の初発が 20 歳代と 50 歳代にあるので、その発症脆弱性について神経発達期と退行期との両面から脳画像解析や死後脳解析で明らかにするとともに、発症脆弱性について前方視的に追跡調査し、PET 画像での感情障害発症予測の可能性を明らかにすることを目的としている。さらにその修復機序を解明するための基礎的研究を推進し、根治的な薬物療法の開発や一次予防法の確立の糸口を得ることも目標としている。

躁うつ病などの感情障害における PET や SPECT を用いた脳画像解析では若年者のうつ病でも、神経学的には無症候の脳血管障害が疑われる高齢者うつ病でも同様に前頭葉の糖代謝の低下や局所脳血流の低下が明らかにされているが、感情障害の病態は完全寛解する臨床経過から考えて、これまで組織学的変化は伴わないと考えられ、脳画像所見と死後脳の解析とをつき合わせる研

究が甚だ遅れていた。それでも、大脳皮質層構造や細胞構築などの神経発達障害を示唆する異常が存在する可能性を示唆する成績が得られつつあるが、これまでの死後脳研究は自殺既遂者の死後脳を用いたものが大半で、自殺時点での精神症状の有無や既往の精神障害の診断が困難なものがあり、しかも、自殺手段の影響を排除する対照が無いという研究の限界があった。したがって、感情障害の治療中に身体疾患でなくなった方々の死後脳の解析を進めることが重要となっている。

一方、退行期に初発する感情障害の症例ではそれまでにストレス性刺激に曝されていても発症しなかったことになるので、神経発達障害と関連するストレス脆弱性因子の関与よりも、むしろ中年以降の神経ネットワーク機能維持機構や神経新生機能がホルモン変調や微小脳梗塞などの微細な器質因などによって障害されて感情障害の発症脆弱性を形成している可能性がある。50 歳

代以降初発のうつ病患者のMRI解析では白質の高信号や微小脳梗塞が認められることが多く、vascular depressionという概念にまとめられているが、感情障害の発症脆弱性としての検討はほとんどなされていない。

本研究では感情障害罹患中に病死した患者の脳を対象にし、検索脳部位はFDG-PETでの脳画像解析により、うつ状態で機能的変動が認められる部位とした。また、がん患者の精神症状を評価し、PET検査時点ではうつ病などの精神症状を認めず、うつ病の既往もない平均年齢60歳の協力者、約110名についてその後3ヵ月ごとに半年～1年以上にわたって前方視的に調査し、精神症状出現の予測可能性を最初のPET画像で解析した。

(倫理面への配慮) 死後脳は東京都精神医学総合研究所と群馬大学医学部の倫理委員会の承認を得たプロトコールにしたがって解析された。その他の臨床研究もそれぞれの施設の倫理委員会や臨床試験委員会の承認を得たプロトコールにしたがって研究した。

次に微細な器質性の脆弱性を修復する機構として注目されている神経ステロイドの合成酵素群がラット海馬に存在するか、否かを明らかにするため免疫組織化学的に検討した。また成人死後脳や成熟ラットにおける海馬歯状回や側脳室周囲に新生中の神経細胞や移動を開始している神経細胞を検出するため、分裂期にのみ核内に存在するタンパク質、Ki67の抗体や、神経発達期の神経細胞体に存在するE型ドレブリンに対する抗体を用いた免疫組織化学的検討を試みた。

感情障害の病態形成機序をさらに分子レベルで解明するためには、動物モデルの作成が不可欠であるが、躁うつ病のモデルは知られていない。そこで、従来から明らかにされつつあった躁うつ病の発症とミトコ

ンドリアにおける細胞内カルシウムの処理能の低下・細胞障害との関連、ミトコンドリア遺伝子の変異との関連に注目し、マウスミトコンドリア遺伝子複製酵素cDNAの一塩基変異を導入し、校正活性を失わせた変異体を作成し、プロモーターを連結したジーンコントラストを作成して、マウスの受精卵にインジェクションした。

今年度も、精力的な研究活動がなされて以下のような成果が得られている。

感情障害発症脆弱性とうつ病態に関する脳画像、死後脳、および末梢指標の解析研究

池田らは感情障害治療中に自然死した方の死後脳における左側BA9野での皮質幅の低下と皮質第二層のみでの小型神経細胞密度の低下という知見を得るとともに、この器質的变化にはグリア細胞密度に変化がなく、神経発達期の障害が示唆される貴重な所見であることを昨年までに明らかにした。今年度は中高年初発のうつ病と年齢・性をマッチさせた正常対照の病死脳を用いて、前頭前野深部白質の細動脈硬化と炎症性反応について解析し、マクロファージを伴う白質細動脈数がうつ病群で多く、ミクログリアを反映するIba-1陽性細胞の増加がうつ病群で認められ、炎症性反応の亢進が示唆される知見を得た。したがって、明らかな脳血管障害の既往の無い中高年初発のうつ病には脳血管性の微細な器質因が発症脆弱性として存在していることや、抗炎症剤がこの脆弱性の修復に有効である可能性が示唆されている。

三國らは感情障害の発症脆弱性と病態について臨床的並びに基礎的な検討を引き続き行っている。昨年、感情障害治療中に自然死した方の死後脳の左側BA9野におけるセロトニン-2A(5-HT-2A)受容体の陽性細胞を解析し、第二層でのみ有意に陽性細胞数や密度が増加していることを明らかにし、5-HT-2A受容体機能の亢進を示す所見が見

出された。

一方、平均 60 歳の中高年初発うつ病、若年発症うつ病、健康対照について MRI の T2 強調画像での白質高信号の程度を比較し、中高年初発うつ病でのみ、前頭葉白質、側頭-頭頂葉白質、側脳室周囲での高信号の程度が重く、若年発症うつ病と健康対照とでは有意差はないことを明らかにし、前述の池田らの死後脳の報告と一致する知見が得られた。また、平均 61 歳のがん手術後に発症したうつ病の FDG-PET の解析では健康対照に比して、左下前頭回 (BA9 野)、右上側頭回 (BA22 野)、両側中心前回 (BA6 野) で有意な低下が観察された。さらに、退行期に初発する感情障害の発症脆弱性を検索するため、がん告知後、精神症状が認められないがん患者の同意と協力を得て、3 ヶ月後、6 ヶ月後に大うつ病エピソードや不安を伴う適応障害を起こした症例や Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) で 14 点以上となった症例と、精神症状を起こさなかった症例や HADS で 13 点以下だった症例について前方視的調査した。その結果、左側 BA9 野の背外側の一部、右上前頭回 (BA6 野) の一部、右上側頭回 (BA22 野) ですでに FDG-PET でのグルコースの取り込みが低下していることを明らかにした。前述の MRI の T2 強調画像の結果とあわせて考えると、中高年初発のうつ病には微小な脳血管障害が脆弱性として存在している可能性があり、血管内皮の保護剤や抗炎症剤が一次予防になる可能性が示唆されたことになる。

渡辺らは視床下部—下垂体—副腎皮質系の機能異常が高率に見出される感情障害の病態において重要な役割を果たしているグルココルチコイド受容体 (GR) の α と β の isoform の発現比率を、ヒトリンパ球を用いて検討した。未服薬の感情障害では α isoform の発現量が健常対照に比較して低

下していることが明らかになり、しかも、この変化はうつ状態の改善とは相関せず、素因的な指標である可能性が示唆された。しかし、 β isoform の発現量には健康対照との間で有意差がなかった。また、デキサメサゾンの抑制能との関連では α isoform の発現量とは相関せず、 β isoform の発現量が低いこととデキサメサゾン非抑制とが相関することを明らかにした。このことは GR β isoform はデキサメサゾンによるアポトーシスを抑制することが示唆されているので、ストレス負荷時のグルココルチコイド濃度上昇による海馬神経細胞の樹状突起萎縮などの異常が生じる機序の分子機構の一部となっている可能性があることになる。

感情障害の病態に関する動物モデル研究

神庭らはうつ病を誘発することで知られる h-interferon- α hINF- α を投与したラットで海馬神経新生が抑制されること、hINF- α 投与がアストログリアを介したインターロイキン-1 β 産生反応を誘発して神経新生を抑制することを明らかにした。この動物モデルにおいても前述の池田らの死後脳解析の結果と同様に炎症性の器質因がうつ病の発症脆弱性に関与していることを示唆する貴重な知見である。

加藤らは遺伝子改変モデルマウスを用いて躁うつ病の動物モデルを作成することを目指している。加藤らはこれまでに躁うつ病脳内でのエネルギー代謝異常の存在を MRS で証明する一方、ミトコンドリア DNA の欠失や多型と、躁うつ病発症との関連を明らかにして報告して来た。そこで、ミトコンドリア遺伝子変異を加速させるためにミトコンドリア遺伝子複製酵素に一塩基変異を導入し、校正活性を失わせた変異体を作成する研究に従事した。その結果、ミトコンドリア遺伝子変異を加速したマウスを作成することに成功し、変異型ポリメラー

ゼン発現量が高い変異マウスで、欠失ミトコンドリア DNA の存在が確認された。そのマウスは行動科学的分析により不安水準が高いことが明らかにされ、長期の行動リズムの測定により周期的な行動量の変化を示すことが観察された。しかも、本トランスジェニックマウスの海馬 CA1 錐体細胞内のカルシウム濃度を測定したところ GTP 結合タンパク質を介するカルシウムシグナリングが低下していることを明らかにした。躁うつ病の動物モデルはこれまで報告例が無かったが、ようやく躁うつ病の遺伝的モデルを作成することに成功したということができ、更なる検討が期待される。

発症脆弱性の修復機序並びに抗うつ作用の新規作用機序

神経細胞の発達およびシナプス可塑性に重要な役割を果たすと考えられるアクチン結合タンパク質であるドレプリンの発見者である白尾らは、脳内の異動中の神経新生細胞を網羅的に解析するシステムを開発するため、昨年作製したドレプリン A の特異的配列に対する抗体（抗ドレプリン A の特異抗体）と、汎ドレプリン抗体である M2F6 モノクロナール抗体とを組み合わせる方法で検討した。その結果、ラット側脳室下帯の移動中の神経新生細胞を染め分けることに成功した。このシステムを用いて、慢性ストレスの影響を観察したが、移動中の神経新生細胞数には変化はなかった。ただし、このシステムで神経新生を制御する技術の確立が可能となる目はたったことになる。

17-β-エストラジオール（女性ホルモン）は神経保護作用を有し、難治性うつ病に対する抗うつ療法としても用いられているが、川戸らは海馬の神経細胞自身が局所的にコレステロールから 17-β-エストラジオールを合成していることを証明した。昨年までに HPLC や質量分析測定を用いた解析で、

コレステロールからプログネノロン、プログネノロンからデヒドロエピアンドロステロン、デヒドロエピアンドロステロンからエストラジオールやテストステロンを合成していることを証明した。今年度の研究で、それぞれの段階に関与する酵素やエストラジオール受容体が CA1-CA3 や DG 領域の神経シナプスに存在することを免疫電子顕微鏡観察によって証明するとともに、低濃度のエストラジオール処理がラット海馬の単一神経の樹状突起スパイン数を増加させることを明らかにした。しかも、ラット海馬神経細胞のシナプス伝達の長期増強をコルチコステロンは抑制し、その抑制をエストラジオール処理が解除することも明らかにした。したがって、ストレスから神経細胞を保護する新規薬物療法の可能性がみえてきているといえる。

内山らは神経ステロイド投与が睡眠中のシグマ帯域の活動を増加、デルタ帯域の活動を低下させるという報告に基づき、昨年度は睡眠脳波解析と獲得技能の睡眠後の改善とを指標とした視覚弁別課題を開発し、睡眠後半の SWS 出現時間と向上量や、ノンREM 睡眠中に出現したデルタ帯域のパワー値と向上量との間に有意な正の相関があることを明らかにした。今年度は神経ステロイドの作用ターゲットタンパク質の一つである GABA-A 受容体複合に作用するベンゾジアゼピンの及ぼす獲得技能の睡眠後の改善に及ぼす効果を解析した。その結果、ベンゾジアゼピン系睡眠導入剤は睡眠中のシグマ帯域の活動を増加させる場合に獲得技能の睡眠後の改善がむしろ悪化してしまうことを明らかにしていた。

山田らは抗うつ療法の奏効機転に関わる分子を differential cloning 法で同定し、それらの遺伝子をスポットした cDNA microarray を作成することにこれまで成功し、抗うつ療法に共通して発現が変化する

複数の DNA 断片を同定する研究を進展させて来ている。このなかには前シナプスの小胞上に存在するタンパク質をコードする遺伝子が多数含まれており、実際、抗うつ薬を動物に長期投与すると、前シナプス膜に存在するタンパク質の発現量の変化よりも、小胞上に存在し神経伝達物質の開口放出に関与するタンパク質の発現量が有意に増加していることを明らかにした。したがって、抗うつ療法が神経伝達物質の開口放出機構や神経突起進展などの神経回路網の再編という可塑的な変化を起こしている可能性が示唆されており、興味深い研究結果であるといえる。

感情障害の発症脆弱性の分子基盤と病態形成機序の解明に関する研究

分担研究者 三國雅彦

群馬大学大学院医学系研究科脳神経精神行動学分野 教授

研究要旨：

感情障害の発症脆弱性と病態について臨床的並びに基礎的な検討を引き続き行っている。昨年まで、感情障害治療中に自然死した方の死後脳の左側 BA9 野におけるセロトニン-2A (5-HT-2A) 受容体の陽性細胞を解析し、第二層でのみ有意に陽性細胞数や密度が増加していることを明らかにし、5-HT-2A 受容体機能の亢進を示す所見を見出した。共同研究者の池田らが明らかにした、感情障害治療中に自然死した方の死後脳における左側 BA9 野での皮質第二層のみでの小型神経細胞密度の低下という知見が神経発達期の障害であるという貴重な所見とあわせて考えると、この左側 BA9 野での皮質第二層という部位はうつ病の発症脆弱性の点でも病態の点でも重要な部位である可能性がある。

一方、平均 60 歳の中高年初発うつ病、若年発症うつ病、健康対照について MRI の T2 強調画像での白質高信号の程度を比較し、中高年初発うつ病でのみ、前頭葉白質、側頭-頭頂葉白質、側脳室周囲での高信号の程度が重く、若年発症うつ病と健康対照とでは有意差はないことを明らかにし、池田らの今年度の死後脳の報告と一致する知見が得られた。また、平均 61 歳のがん手術後に初発したうつ病の FDG-PET の解析では健康対照に比して、左下前頭回 (BA9 野)、右上側頭回 (BA22 野)、両側中心前回 (BA6 野) で有意な低下が観察された。さらに、退行期に初発する感情障害の発症脆弱性を検索するため、がん告知後、精神症状が認められないがん患者の同意と協力を得て、3 ヶ月後、6 ヶ月後に大うつ病エピソードや不安を伴う適応障害を起こした症例や Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) で 14 点以上となった症例と、精神症状を起こさなかった症例や HADS で 13 点以下だった症例について前方視的調査した。その結果、左側 BA9 野の背外側の一部、右上前頭回 (BA6 野) の一部、右上側頭回 (BA22 野) ですでに FDG-PET でのグルコースの取り込みが低下していることを明らかにした。MRI の T2 強調画像の結果とあわせて考えると、中高年初発のうつ病には微小な脳血管障害が脆弱性として存在している可能性があり、血管内皮の保護剤や抗炎症剤が一次予防になる可能性が示唆されたことになる。

- A. 研究目的、背景
- 本研究では感情障害の初発が 20 歳代と 50 歳代にあるので、その発症脆弱性について神経発達期と退行期との両面から脳画像解析や死後脳解析で明らかにするとともに、
- 発症脆弱性について前方視的に追跡調査し、PET 画像での感情障害発症予測の可能性を明らかにすることを目的としている。さらにその修復機序を解明するための基礎的研究を推進し、根治的な薬物療法の開発や一

次予防法の確立の糸口を得ることも目標としている。

昨年、共同研究者の池田らが感情障害治療中に自然死した方の死後脳の左側BA9野における皮質第二層でのみ小型神経細胞密度が低下しているという知見を明らかにし、神経発達期の障害である可能性を示唆していた。われわれは同部位におけるセロトニン-2A (5-HT-2A) 受容体の陽性細胞を解析し、同じく第二層でのみ有意に陽性細胞数や密度が増加していることを明らかにし、5-HT-2A 受容体機能の亢進を示す所見を見出した。したがって、この左側BA9野での皮質第二層という部位はうつ病の発症脆弱性の点でも病態の点でも重要な部位である可能性がある。

一方、退行期初発のうつ病の死後脳に関する池田らの今年度の報告では脳血管性の器質因が発症脆弱性やうつ病態と関連することを明らかにしている。そこでわれわれは平均60歳の中高年初発うつ病、若年発症うつ病、健康対照についてMRIのT2強調画像での白質高信号の程度を比較し、中高年初発うつ病と若年発症うつ病との差異を明らかにすることとした。また、がん罹患まで精神科的既往の無いうつ病患者についてFDG-PET検査でうつ病態に関連する脳部位を明らかにし、若年発症のそれと比較するとともに、がん罹患まで精神科的既往の無いがん患者の前方視的研究により発症脆弱性に関与する脳部位を明らかにすることとした。

B. 研究方法

(1) MRIでの白質や側脳室周囲のT2高信号の解析

いずれも平均60歳の中高年初発うつ病14名、若年発症感情障害11名、健康対照11名について、1.5テスラーのMRI画像をもとに白質や側脳室周囲のT2高信号について点状

であるか、融合しているか、それぞれいくつ存在するかなどを解析した。

(2) がん手術後に初発したうつ病のFDG-PETの解析

がん手術後に初発した平均年齢61歳のうつ病患者9名（男性3名、女性6名）と平均年齢60歳の健康成人9名（男性3名、女性6名）にFDG-PET検査を施行した。

(3) がん告知後、精神症状が認められないがん患者についての前方視的追跡とFDG-PET解析

2003年3月から2004年8月までの一年半の間に、がん告知後に転移病巣検索のために全身FDG-PET検査を受ける際に、研究協力を依頼し、同意の得られた、110名の患者について、「つらさの寒暖計」「Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)」をつけてもらい、SCIDにて精神症状の評価を行い、半年間の追跡調査を行った。初回のHADS得点が14点以下で、うつ病や適応障害が否定されている患者（HADS平均8点）で、3ヵ月後、6ヵ月後のHADS得点が14以上に悪化したか、大うつ病や適応障害のうつ状態を発症した12症例と、初回、3ヵ月後、6ヵ月後のHADS得点がいずれも13点以下であった6ヵ月経過症例から無作為に抽出した12症例とで、初回時のPET画像の差異をSPM解析した。

(倫理面への配慮)

今回、研究に供された剖検脳は東京都精神医学総合研究所の研究倫理委員会での研究承認を得た上で、情報管理者による匿名化操作を経た後、群馬大学医学部附属病院臨床試験委員会の承認を得たプロトコールにしたがって研究に供した。また、その他の臨床研究も群馬大学医学部附属病院臨床試験委員会の承認を得たプロトコールにし

たがって進めており、同意の得られた研究協力者についてのみ解析した。

C. 研究結果

(1) MRI での白質や側脳室周囲の T2 高信号の解析

頭頂葉-後頭葉白質の高信号の出現の程度が中高年初発うつ病で高く、若年発症うつ病や健康対照との間に有意差が認められた。また、前頭葉白質や側脳室周囲での高信号の程度も有意差はないものの、中高年初発うつ病で高い傾向が認められた。一方、若年発症うつ病と健康対照との間ではいずれの脳部位でも有意差はなかった。

(2) がん手術後に初発したうつ病の FDG-PET の解析

がん手術後に初発した平均年齢 61 歳のうつ病の FDG-PET の解析では健康対照に比して、左下前頭回 (BA9 野)、右上側頭回 (BA22 野)、両側中心前回 (BA6 野) で有意な低下が観察された。

(3) がん告知後、精神症状が認められないがん患者の前方視的追跡と FDG-PET の解析

左側 BA9 野の背外側の一部、右上前頭回 (BA6 野) の一部、右上側頭回 (BA22 野) ですでに FDG-PET でのグルコースの取り込みが低下していた。

D. 考察

退行期に初発する感情障害の症例では神経発達障害と関連する若年初発の感情障害に比して、精神科的遺伝負因が低く、生活習慣病の危険因子の保有率が高く、躁病相の頻度が低く、不安焦燥感の出現頻度も高く、中年以降のホルモン変調や微小脳梗塞などの微細な器質因などによって感情障害の発症脆弱性を形成している可能性が考え

られている。

共同研究者の池田らの報告では、中高年初発のうつ病の病死脳の前頭前野深部白質にはマクロファージを伴う白質細動脈数が多く、ミクログリアを反映する Iba-1 陽性細胞の増加も認められ、炎症性反応の亢進が示唆される知見が得られている。MRI の T2 強調画像の結果とあわせて考えると、中高年初発のうつ病には微小な脳血管障害が脆弱性として存在している可能性があり、血管内皮の保護剤や抗炎症剤が一次予防になる可能性が示唆されたことになる。

一方、がん手術後に初発したうつ病の FDG-PET の解析と、がん告知後、精神症状が認められないがん患者の前方視的追跡と FDG-PET の解析とをあわせて考えると、左下前頭回 (BA9 野) の背外側の一部、右上側頭回 (BA22 野) の一部、両側中心前回 (BA6 野) のうち右側での有意な低下が発症脆弱性やうつ病態と共通する部位であることが明らかにされた。左側 BA9 野はワーキングメモリー機能と深い関連が指摘されており、また、右上側頭回 (BA22 野) は他人の行動の評価や表情の認知、恐怖体験の処理をする脳部位と考えられており、これらの脳部位がうつ病の発症脆弱性やうつ病態と深く関連しているということは当然と考えられ、若年発症の感情障害における発症脆弱性やうつ病態と関連する脳部位と一致している。

E. 結論

感情障害では左側 BA9 野第二層が細胞構築的には介在ニューロンの密度の低下という発達期の異常が存在していて発症脆弱性と関連し、セロトニン神経伝達機能的にも異常が存在しており、うつ病態と深く関連していることを明らかにしてきたが、中高年初発のうつ病では微小な脳血管障害が脆弱性として存在している可能性があり、発

遠期の細胞構築の変化という脆弱性の病態とは異なっている。しかし、感情障害が発症してしまうと、脳機能の低下している部位はよく一致している。血管内皮の保護剤や抗炎症剤が一次予防になる可能性が示唆された意義は大きい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(1) 論文発表

1. Ito M, Fukuda M, Suto T, Uehara T, Mikuni M.
Increased and decreased cortical reactivities in novelty seeking and persistence: a multichannel near-infrared spectroscopy study in healthy subjects. *Neuropsychobiology.* (in press)
2. Suto T, Fukuda M, Ito M, Uehara T, Mikuni M. Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia: cognitive brain activity study. *Biological Psychiatry* 55: 501-511 (2004)
3. Tanaka T, Horikawa Y, Kawamoto T, Kabe-Sakurai N, Takeda J, Mikuni M. Expression profile of mRNAs from rat hippocampus and its application to microarray. *Mol Brain Res.* 129(1-2):20-32 (2004)
4. Hayashi A, Ohnishi H, Okazawa H, Nakazawa S, Ikeda H, Moregi S, Aoki N, Kimura S, Mikuni M., Matozaki T. Positive regulation of phagocytosis by SIRPB and its signaling mechanism in macrophages. *J Biol Chem* 279(28):29450-60 (2004)
5. Kameyama M, Fukuda M, Uehara T, Mikuni M. Sex and age dependencies of cerebral blood volume changes during

cognitive activation: A multichannel near-infrared spectroscopy study. *NeuroImage* 22(4):1715-21 (2004)

6. Kawamoto T, Horikawa Y, Tanaka T, Kabe N, Takeda J, Mikuni M. Genetic variations in the WFS1 gene in Japanese with type 2 diabetes and bipolar disorder. *Mol Genetics and Metabolism* 82: 238-245 (2004)

7. 三國雅彦

うつ病の発症関連因子—発症脆弱性の脳機能・器質因子—

Clin Neuroscience 22: 147-150, 2004.

(2) 学会発表

1. 三國雅彦

がん患者のうつ状態に関する脳機能画像学的並びに神経内分泌学的解析

日本癌学会総会「サイコオンコロジー」シンポジウム（福岡、平成16年10月）

2. 三國雅彦

こころの健康科学と脳科学とが連携した精神障害者リハビリテーションの新たな展開を目指して

日本精神障害者リハビリテーション学会会長講演（前橋、平成16年11月）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

出願番号：特願 2003-319502

生体光計測装置を用いた疾患判定装置

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

感情障害剖検脳の細胞構築学的研究

分担研究者 池田研二

慈圭病院・慈圭精神医学研究所 医師

研究要旨:

退行期から老年期に初発する高齢者のうつ状態は若年者のうつ病と異なり、器質要因の関与が示唆されており、なかでも血管性要因が強いとされ、血管性うつ病と名付けられている。高齢者のうつ病患者脳を検討した結果、正常対照群に比して、前頭葉白質の炎症性反応の亢進が示唆される症例が多いことが示された。このような結果は高齢者のうつ病の治療に結びつく可能性がある。

A. 研究目的

高齢者のうつ病は若年者のうつ病に較べて、抑うつ気分が軽い一方で、意欲低下や精神運動抑制が前景に出たり、焦燥感が強い、感情失禁や心氣的傾向を伴う、難治性であるなどの特徴が知られている。このような特徴を示す高齢者のうつ病には器質的な背景があり、血管性要因や炎症性反応、内分泌・栄養状態の関与が指摘されている。本年度は高齢者うつ病の器質的背景について検討することを研究目的とする。

B. 研究方法

東京都精神医学総合研究所に保存されている剖検脳のなかから、退行期～老年期発症のうつ病 6 例(59～77 歳, 平均年齢 69.7 歳)、正常対照 6 例(63～79 歳, 平均年齢 69.9 歳)を対象とした。前頭前野を検索領域とし、10 μ m 厚パラフィン切片を用いて、以下の項目について検討した。

1) 細動脈硬化の程度を知る目的で、白質の細動脈壁厚の測定: 各症例について 5 個の細動脈を対物 20 倍下で CCD カメラを用いて取り込み、タブレット上で描画し、各動脈の外周 (A) とその面積 (B)、内周 (C) とその面積 (D) を NIH イメージで計測、

平均壁厚 = $2(B-D)/A+C$ で求め、各症例の血管壁の平均値をうつ病例と対照例で比較した。

2) 細動脈硬化と炎症性反応の指標として、各症例の前頭葉白質の細動脈 10 個について、マクロファージを伴う白質細動脈数を比較した。3) 2) の結果に基づいて、免疫組織化学的に以下の抗体を用いて炎症性反応の検討を行った。Iba-1 (ミクログリアを認識する) の白質単位面積あたりの数の比較、CD68 (リソゾーム膜蛋白で、ミクログリア活性化に伴い発現が亢進する) および cyclooxygenase (COX) 2 (炎症に伴い血管内皮細胞に誘導される) 陽性反応の比較。

(倫理面への配慮)

倫理面への配慮であるが、今回、研究に共された剖検脳は厚労省指針の B 群試料に相当する。東京都精神医学総合研究所と都立松沢病院の研究倫理委員会で研究承認を得、情報管理者による匿名化操作を経て研究に供した。

C. 研究結果

1) 血管壁の平均の厚さからみた細動脈硬

化については、うつ病群で血管壁がわずかに厚い傾向があったが、全体的には殆ど変わらず、両者の間に有意な差はなかった。

2) マクロファージを伴う白質細動脈数はうつ病群において明らかに多い傾向があった。これは炎症性反応の亢進を示唆する所見と考え、免疫組織化学的検討を行った。

3) ミクログリアを反映する Iba-1 陽性細胞数は、対照群がほぼ一定の範囲内に留まったのに対して、うつ病群では6例中3例で高値を示し、炎症反応の亢進を示す症例あることが示唆された。これは活性化型ミクログリアを示す CD68 においても同様な傾向を示していた。COX2 陽性血管内皮細胞はうつ病群で観察されたが、対照群では陽性内皮細胞は殆ど観察されず、両者の間に明瞭な違いがあり、高齢者うつ病群で炎症性反応の亢進が示唆された。

D. 考察

脳梗塞後には約30%程度の患者がうつ状態を示すとされ、「脳梗塞後うつ病 (post-stroke depression)」としてよく知られている。その後、画像技術の発達により、臨床症状を示すには至らない程度の脳梗塞が高齢者のうつ状態患者に多く見出されることから、MRI-defined vascular depression と呼ばれている。最近では、MRI で所見が見出されなくても臨床的に血管性うつ病が疑われるとする clinically-defined vascular depression なる概念が提唱されている。これらの事実は、高齢者のうつ状態に器質要因、とくに血管因性の要素が絡んでおり、その際の脳の病変部位として前頭葉白質が注目されている。われわれの検討結果は、症例数は少ないものの興味深いものであった。高齢者うつ病では前頭葉白質の細動脈は血管壁の肥厚という形での硬化性病変はきたしていないものの、ミクログリアの増加や活性化、COX2 の血管内皮細胞での発

現という形で炎症性反応が存在することを示しており、その中には潜在性の小梗塞を伴う症例も存在するが、明らかな病変を伴わないことが示された。このような炎症性反応は血管壁の肥厚という形での細動脈硬化には至らない白質血管に起因する可能性が高いと思われた。今後、抗炎症剤による治療有効性の有無など、今回の結果は治療に応用できる可能性がある。

E. 結論

退行期～老年期にうつ状態を初発した患者脳を検討した結果、対照群に比して、前頭葉白質の炎症性反応を伴う症例が多いことが示された。この結果は治療に結びつく可能性がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

海馬でのニューロステロイド合成と作用に関する研究

分担研究者 川戸佳 東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻教授

研究要旨：

ストレスの標的である海馬で、神経細胞自身が女性ホルモンを合成することを明らかにした。更に女性ホルモン合成酵素及びエストロゲン受容体の局在を抗体染色や免疫電子顕微鏡で解析し、これらが海馬神経シナプスに存在することを明らかにした。更に電気生理解析で、エストロジェンはコルチコステロンが引き起こすシナプス伝達抑制を解消する急性効果を解析した。

A. 研究目的

ストレスがかかると海馬の神経活動が抑制される。これに対し 17β -エストラジオール(女性ホルモン)は神経細胞を保護し、抑うつ症治療に効果がある。これまでエストラジオールはメスの性器官で合成されて血流に乗って脳に到達し、作用すると考えられてきた。オスの場合はテストステロンが体から脳に達し、そこでエストラジオールに変換されて作用すると考えられている。これに対し、本研究において我々は、海馬の神経細胞自身が局所的にコレステロールからエストラジオールを合成していることを証明すると同時に、この合成反応を司る酵素の局在と機能を解明することを目指す。更に、世界的に未だ未解明であった海馬におけるエストロゲン受容体 $ER\alpha$ の神経細胞での存在を証明し、エストラジオールがコルチコステロンの抑圧効果を解消することを解析することも目的とする。

B. 研究方法

1) ステロイド合成を行なうチトクロム P450 系の蛋白質やエストロゲン受容体に対する免疫電子顕微鏡観察。2) エストラジオールはの神経スパインに対する急速作用

の画像解析。3) 電気生理学的手法によるエストロゲンやコルチコステロンの神経伝達調節作用、特に急性作用の解析。

(倫理面への配慮)

全ての動物実験は東京大学の定める基準に従って行い、適切に管理された飼育環境の実現や実験に際しての麻酔等によって、動物に無用な苦痛を与えないよう配慮した。

C. 研究結果

1) 成獣オスラットの海馬スライスに対して、エストラジオール合成酵素であるシトクロム P450 17α 、P450 aromatase に対する特異的抗体を用いた免疫電子顕微鏡観察を行った。その結果、これらの酵素が海馬 CA1-CA3 や DG 領域における、錐体神経細胞や顆粒神経細胞のポストシナプス及びプレシナプスに存在することを発見した。また新規に作成した $ER\alpha$ に特異的な抗体を用いて同様の免疫電子顕微鏡観察を行い、 $ER\alpha$ もやはり海馬 CA1-CA3 と DG 領域における神経シナプスに存在することを確認した。

2) 成獣ラット海馬で、低濃度エストラジオールは2時間以内で、蛍光色素でラベルした単一神経の樹状突起スパイン数を増加させることを画像解析で確認した。Thin

type というスパインが特に増加していた。
3) ラット海馬神経細胞のシナプス伝達の長期増強 (long-term potentiation; LTP) に対するコルチコステロン及びエストラジオールの作用を電気生理学的測定によって解析した。その結果、エストラジオールはコルチコステロンが引き起こす LTP の抑圧を解消させることを確認した。

D. 考察

以上の結果から、成獣ラットの海馬神経細胞ではシナプスにおいてエストラジオールを含むニューロステロイドが合成されており、かつシナプスにおいてER α を介して神経作用を発現していることが示された。エストラジオールとコルチコステロンは、急性的にシナプス神経伝達効率の顕著な変化をもたらす。コルチコステロンは抑圧的であるが、エストラジオールは増強的である。ことが明らかとなった。これは、抑うつ症治療にエストラジオールが効果があることを *in vitro* で示したのものとして興味深い。
また本研究で示されたシナプスにおけるニューロステロイド合成部位とその作用部位の共局在は、ニューロステロイドの機能する場が海馬神経内において完結していることを示唆していて、これまでの神経内分泌学と異なる、神経シナプス分泌学的解析が必要である。

E. 結論

ストレスの主要な標的である海馬において、神経細胞のシナプスで女性ホルモン(エストラジオール)を含むニューロステロイドが合成されることを明らかにした。また、シナプスには女性ホルモンの作用を媒介するエストロゲン受容体 ER α も存在している。エストラジオールはこの受容体を介し、

神経スパインを短時間で増加させた。更にエストラジオールはコルチコステロンによる LTP の抑圧を解消させることを確認したので、これはストレスに対する女性ホルモンによる神経保護を実現し、ストレス性うつ病等に対する新しい治療方法開発の手がかりとなる。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Hojo Y, Hattori TA, Enami T, Furukawa A, Suzuki K, Ishii HT, Mukai H, Morrison JH, Janssen WG, Kominami S, Harada N, Kimoto T, Kawato S 2004 Adult male rat hippocampus synthesizes estradiol from pregnenolone by cytochromes P45017 α and P450 aromatase localized in neurons. Proc Natl Acad Sci USA 101:865-870

Kawato S 2004 Endocrine disrupters as disrupters of brain function: a neurosteroid view-point. Environ Sci, 11, 1-14

Sato S., Osanai H., Monma T., Harada T., Hirano A., Saito M., Kawato S.2004 Acute effect of corticosterone on N-methyl-D-aspartate receptor-mediated Ca²⁺ elevation in mouse hippocampal slices Biochem. Biophys. Res. Commun., 321,510-513

Mari Ogiue-Ikeda, Suguru Kawato, Shoogo Ueno, 2005 Acquisition of ischemic tolerance by repetitive transcranial magnetic stimulation in the rat hippocampus Brain Research, 1037, . 7-11,.

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

気分障害におけるグルココルチコイドホルモン受容体異常に関する研究

分担研究者 渡辺 義文

山口大学医学部高次神経科学講座 教授

研究要旨： 視床下部—下垂体—副腎皮質系のネガティブフィードバック機能において重要な役割を果たしているグルココルチコイドホルモン受容体の α 、 β isoform の発現量比を検討したところ、気分障害患者における α isoform の発現量が低下していた。この変化はうつ状態の改善とは相関せず、双極性障害患者血縁者群でも同様の低下が見られることから trait-dependent な指標と考えられた。

A. 研究目的

気分障害の遺伝的素因としてストレス脆弱性が想定されている。ストレス時の生体の反応に重要な役割を果たす視床下部-下垂体-副腎皮質(HPA)系の機能異常が気分障害患者の多くに認められる。HPA 系はネガティブフィードバック系を形成しているが、この系で唯一抑制的に機能するものがグルココルチコイド受容体(GR)であることから、GR が気分障害の病態やストレス脆弱性に深く関わっている可能性がある。

GR は基本的には転写調節因子であり、リガンドと結合すると細胞質から核内へと移行してさまざまな遺伝子の転写を促進または抑制する。最近、GR の細胞質内での機能も注目されており、転写調節因子としての役割以外に、細胞内シグナル伝達系にも関わっているようである。GR には alternative splicing の違いにより α 、 β 2 種類の isoform が存在する。GR α が発現量も多く主要な isoform であり、生物学的役割が研究されてきている。一方の GR β は、リガンド結合や転写調節に重要なカルボキシル側末端を欠如しており、GR α の転写調節機能を阻害することから、GR α に対する生理的アンタゴニストであるとの仮説が示されてい

るが、アンタゴニストとして機能するには細胞内での GR β 存在量が少な過ぎることなどから、GR β の機能についてのコンセンサスは得られていない。

本研究では気分障害患者での GR に関する異常の有無を検討するために、GR α 、GR β mRNA の発現量を大うつ病性障害患者、双極性障害患者および健康人について測定した。さらに、抑うつ症状が寛解した寛解期の気分障害患者、気分障害患者の第一度血縁者についても検討した。

B. 研究方法

健康者 31名、大うつ病性障害患者(抑うつ状態)18名、双極性障害患者(抑うつ状態)13名、大うつ病性障害患者(寛解期)39名、双極性障害患者(35名)、大うつ病性障害第一度血縁者17名、双極性障害第一度血縁者15名に対して検討を行った。診断は DSM-IV に基づいて行い、抑うつ状態の評価尺度としてハミルトンうつ病評価尺度を用いた。抑うつ状態の患者については、治療経過中2ヶ月後、4ヶ月後、6ヶ月後にも検討をおこなった。血中コルチゾール濃度を測定し、さらに協力の得られた患者には、デキサメサゾン-CRH

負荷試験を行った。

採取した血液 10ml から QIAamp Blood mini kit (Qiagen) を用いて総 RNA を調整した。得られた総 RNA を鋳型として cDNA を合成した。cDNA を鋳型としてリアルタイム PCR を行った。試薬は QuantiTect SYBR Green PCR kit (Qiagen) を使い、機材は LightCycler (Roche) を用いた。GR α 、GR β 、GAPDH の mRNA 量を測定し、GR α mRNA、GR β mRNA 発現量は GAPDH mRNA 量で標準化した。

(倫理面への配慮)

あらかじめ本研究の目的、方法を文書で説明し、同意の得られた者のみを研究対象者とした。その際、目的の遺伝子以外の検討には使用しないこと、結果の公表時には個人が特定されないよう配慮することを十分説明し、同意の署名をもらった。

C. 研究成果

GR α mRNA 発現量は、大うつ病性障害患者（抑うつ状態）、双極性障害患者（抑うつ状態）、大うつ病性障害患者（寛解期）および双極性障害患者（寛解期）で、健常人に比べて有意に低い値を示した。抗うつ薬を内服していない気分障害患者でも同様の GR α mRNA 発現量低下を認めた。GR β mRNA に関しては、大うつ病性障害患者（抑うつ状態）および双極性障害患者（抑うつ状態）で、健常人に比べて発現量の違いは認めなかった。治療経過中、6ヶ月間2ヶ月ごとに GR α mRNA の発現量を検討したが、大うつ病性障害患者、双極性障害患者ともに一貫して有意な低下を示した。血縁者に関しては、大うつ病性障害患者第一度血縁者では GR α mRNA 発現量に変化を認めなかったが、双極性障害患者第一度血縁者では GR α mRNA 発現量が有意に低下していた。デキサメサゾン-CRH 負荷試験での

抑制群、非抑制群で比較したところ、GR α mRNA の発現量に差は見られなかったが、GR β mRNA は抑制群が、非抑制群に比して、有意に発現量が多かった。

D. 考察

本研究により、GR α mRNA 発現量が気分障害患者では、抑うつ状態か寛解状態かに関わらず、健常人に比べて有意に低いことが示された。したがって、GR α mRNA 発現低下は状態依存的な現象ではないと思われる。双極性障害では、双極性障害患者第一度血縁者でも GR α mRNA 発現低下を認めたことから、trait-dependent な変化であることが示唆される。GR β mRNA 発現量は気分障害患者群で有意な変化を認めなかったものの、デキサメサゾン-CRH 負荷試験での抑制群では、非抑制群に比べて有意に GR β mRNA 発現量が高いことから、GR β は気分障害の発症そのものには関与していないものの、気分障害の内分泌学的側面に何らかの影響を与えている可能性が示された。GR α mRNA 発現量低下は抗うつ薬を内服していない患者でも認められたことから、抗うつ薬による変化ではないと思われる。

GR α mRNA 発現量低下は、大うつ病性障害患者、双極性障害患者いずれにおいても認められたことから、遺伝的には異質と考えられている両者に共通する指標として興味深い。GR α mRNA 発現量低下が気分障害の病態にどのように関与しているのかは今後の課題であるが、GR α mRNA 発現量とデキサメサゾン-CRH 負荷試験の抑制・非抑制との相関が認められなかったことから、GR α mRNA 発現低下が HPA 系以外のシステムに影響を及ぼし、個体のストレス脆弱性を高めている可能性が示唆される。

次の課題は 1) GR mRNA 量と GR 蛋白量との相関、2) GR 蛋白量と GR 機能との相関を気分障害患者サンプルを用いて検討する