

厚生労働科学研究研究費補助金

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14年度～16年度 総合研究報告書

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(2005)年3月

目 次

I. 総合研究報告書

「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」

慈圭病院・慈圭精神医学研究所 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」

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：

感情障害に対する発症脆弱性はまだ特定されていないが、その脆弱性を有する個人に種々のライフイベントが作用して感情障害を発症すると考えられる。本研究では感情障害の初発が20歳代と50歳代にあることに注目し、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。三年間、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。

感情障害の治療前のFDG-PET検査で健康対照に比して左前頭前野BA9野などの部位におけるグルコース取り込みが低下していることが明らかになり、そのうちBA9野での機能低下はうつ病が軽快すると、ほぼ正常化する状態依存的変化である。ところがうつ病の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有意な低下という知見が得られるとともに、この器質的変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が明らかとなった。しかも、その左側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すると、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が明らかにされ、感情障害の発症脆弱性や病態生理にとって皮質第二層の重要性が明らかになった。また、躁うつ病などの感情障害の合併の多いWolfram症候群の原因遺伝子、WFS1のSNPと躁うつ病との関連の検索では-15503C/Tと16226G/Aのhaplotypeが双極性障害にもっとも関連していることを示したが($p=0.006$)、有意差には到達しなかった。

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の増加や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。また、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、若年発症の感情障害とほぼ同様の脳部位に機能変化が存在していた。さらに、がん告知後、精神症状が認められないがん患者について追跡調査した結果、うつ病となった症例と、精神症状を起こさなかった症例の差は左側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)で最初のFDG-PETで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。

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- 1β 産生反応を誘発し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、ドレブリン A の特異的配列に対する抗体と、ドレブリン 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 17β -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。これらの新知見から、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の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。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た。

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)

研究目的、研究経過、背景

躁うつ病などの感情障害は親族や友人の死、過労や仕事の失敗、本来よろこばしいはずの昇進や結婚などをきっかけとして発症することが多い。しかし、これらの経験はほぼすべての人々が一生の間に経験するので、これらの出来事に対処しにくいという脆弱性を有する個人に感情障害が発症すると考えられる。しかし、この発症脆弱性の本態は全く解明されてはいない。がんや心筋梗塞などの重篤身体疾患を罹患してうつ病を起こす場合も約10%くらいあり、生活の質の低下をまねき、身体疾患の療養に

も大きな影響を与えることになるので、早期発見早期治療が必要な疾患であるが、気の持ちようなどと考えられてしまいやすい。

感情障害の初発年齢は20歳代と50歳代にピークがあり、若年発症例は遺伝負因の保有率が比較的高く、躁病相を伴うことがあるが、中高年初発例では生活習慣病の保有頻度が高く、躁病相を伴うことは稀であるという特徴がそれぞれある。

本研究では感情障害の初発が20歳代と50歳代にあることに注目し、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

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。

三年間、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有意な低下という知見を得るとともに、この器質的変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明らかにした。同様の所見が BA24 野でも観察され、グリア細胞

密度に変化がなく、皮質第二層のみでの小型神経細胞密度の低下傾向が観察された。

一方、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小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た。

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行った。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に調査した。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。

一方、池田らが指摘した感情障害治療中に自然死した方の死後脳の左側 BA9 野での皮質第二層のみでの小型神経細胞密度の低下は神経発達期の障害である可能性があるが、その左側 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すると、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が明らかにされ、5-HT-2A 受容体機能の亢進を示す所見が見出された。また、躁うつ病などの感情障害の合併の多い常染色体劣性遺伝の Wolfram 症候群の原因遺伝子 WFS1 をワシントン大学などと共同でクローニングに成功したが、その WFS1 の SNP と躁うつ病との関連の検索では -15503C/T と 16226G/A の haplotype が双極性障害にもっとも関連していることを示したが ($p=0.006$)、有意差には到達していな

った。

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

神庭らは養育行動が仔ラットに与える長期的影響によってストレス脆弱性が形成される可能性を考えて、母子分離ストレス負荷ラットについて海馬神経新生への影響や遺伝子転写調節因子の発現への影響を解析した。興味深いことに、ラットの系統によって養育行動に差があり、海馬神経新生への影響が逆転することを明らかにした。ま

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旨とした。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 γ 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、新規に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モノクローナ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用途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。すなわち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。さらに、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、これまで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。さらに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に関連する脳部位を脳画像解析により同定するとともに、同部位の死後脳でのセロトニン神経伝達の異常の有無を検討した。すなわち抗うつ薬療法で臨床症状が改善するとともに、脳画像学的解析でも改善する、機能的な異常を示す脳部位のひとつである前頭前野 (BA9 野) に、実は微細な器質的異常が存在し、皮質第二層の小型神経細胞密度の低下という神経発達期の障害があることが明らかとなったので、セロトニン-2A (5-HT-2A) 受容体のオリゴペプチドに対する抗体を作成して、セロトニン神経伝達の異常の有無につき免疫組織学的に検討した。感情障害死後脳の BA9 野第二層における 5-HT-2A 受容体陽性細胞が有意に増加していることを明らかとなったので、BA9 野第二層が細胞構築的にもセロトニン神経伝達機能的にも異常が存在することになり、うつ病の発症脆弱性やうつ病態と深く関連していることになる。また、躁うつ病などの感情障害の合併の多い Wolfram 症候群の原因遺伝子 WFS1 の SNP と躁うつ病との関連の検索では-15503C/T と 16226G/A の haplotype が双極性障害にもっとも関連していたが(p=0.006)、少数例の検討のため有意差には到達していない。

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出現の程度が重く、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、共同研究者である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。

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、躁うつ病の発症関連遺伝子の検索を行い、また、感情障害の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。

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の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することにした。

次に、感情障害の発症関連遺伝子の探索研究に関して略述すると、Wolfram 症候群はインシュリン依存性糖尿病、視神経萎縮、尿崩症、聾などを来す常染色体劣性の遺伝性疾患であるが、この疾患やその家族には高率に精神疾患が発症することが知られており、われわれは *Br J Psychiatry* (1992) に Wolfram 症候群に躁うつ病様の器質性感情障害が併存した兄弟例について症例報告を行った。その家系も含めて 5 家系の解析の結果、Wolfram 症候群の発症原因遺伝子 WFS1 をワシントン大学、山口大学などとの共同研究によりクローニングに成功し、*Nature Genetics* (1998) に報告した。

その WFS1 は躁うつ病の連鎖領域の一つである 4 番染色体短腕 16 にマップされているので、WFS1 遺伝子は躁うつ病の発症脆弱性に関わる候補遺伝子と考えられる。そこで、WFS1 の SNP と躁うつ病との関連解析を進めた。

一方、退行期初発のうつ病の死後脳に関する池田ら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出現程度を比較し、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にした。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) 死後脳の解析研究

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、躁うつ病を含む感情障害治療中に身体疾患で死亡した 6 症例と対照として精神疾患罹患歴のない正常対照 6 症例の左側 BA9 野について、4%パラホルム溶液にて固定し、クリオスタットで薄切切片を作成した。一次抗体は 5-HT-2A 受容体の

NH2-MEILCEDNISLSS-Ile-Prp-Ile-Prp-Asn-Ser-Leu-Met-Gln-Leu-Gly-Pro-Arg-Leu-Tyr-His-Asn-Asp-Phe-Asn-SRDANTS に対する抗体を作成し、通常のごとく染色し、観察に供した。

(2) 躁うつ病の発症関連遺伝子の探索

対象は DSM-IV に基づいて診断された双極性 I 型 18 名、双極性 II 型 29 名の計 47 名及び一般住民 96 名である。Direct sequencing 法により SNP を検出し、患者群と対照群での対立遺伝子頻度の差を統計学的に検定するとともに、見出された SNPs を用いて haplotype を構築し、患者群に有意に見出される haplotype の有無を検討した。

(3) 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。

(4) 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。

(5) 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点以上に悪化したか、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)

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、臨床研究について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研究を進めており、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) 死後脳の解析

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 5-HT-2A 受容体の陽性細胞を解析したが、第一層から第四層にかけて陽性細胞が観察された。第二層での陽性細胞数/mm² は感情障害群が 112.8±49.9、正常対照群が 54.2±20.2 (p<0.04) 並びに密度 (陽性細胞数/全細胞数) は感情障害群が 23.6±5.4、正常対照群が 14.6±3.3 (p<0.01)、といずれも感情障害群で有意な増加が観察されたが、他の層では有意な変化は観察されなかった。

(2) 躁うつ病の発症関連遺伝子の探索

新規のものも含めて 42 の SNP を見出したが、エクソンに 22 の SNP が存在し、イントロンには 20 存在していた。Haplotypes の検討では -15503C/T と 16226G/A の haplotype が双極性障害にもっとも関連していたが (p=0.006)、有意差には到達していなかった。

(3) 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の間ではいず

れの脳部位でも有意差はなかった。

(4) 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。

(5) 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

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が、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することができた。うつ病患者血小板の 5-HT-2A 受容体機能の亢進を示す所見をこれまで報告してきたが、感情障害患者死後脳でようやく 5-HT-2A 受容体機能の亢進を示す所見を見出すことができた。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。

WFS1 の SNP と躁うつ病との関連研究はエクソンの SNP との関連をみている報告があるだけで、イントロンの SNP との関連をみた研究は全くなかった。少数例の双極性患者での検討のため、有意差には至らないものの、haplotypes の組み合わせで発症との関連が示唆されたことは今後の研究の進展に期待がもてるといえる。最近の Oka らの報告では WFS1 は大脳皮質では第二層にのみ分布している。死後脳での検討も待たれるところである。

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。

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。一方、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、発達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。中高年初発のうつ病に関しては、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 SIRP β 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.
8. Okuyama-Tamura M, Mikuni M, Kojima I. Modulation of the glucocorticoid receptor function by antidepressant compounds. *Neuroscience Letter* 342: 206-210, 2003
9. Nemoto H, Toda H, Nakajima T, Hosokawa S, Konno Y, Yamamoto K, Horiuchi R, Inoue T, Endo K, Ida I, Mikuni M, Matsubara K, Goto F.
Regional cerebral blood flow in human antinociception with fluvoxamine.

- Neuroreport 14: 791-797, 2003
10. Masahiko Mikuni, Katsuki Kitera, Katsumasa Muneoka, Kazuko Saitoh, Chihiro Yamazaki, Takehiko Majima, Itsuro Ida, Yoshibumi Watanabe. Relationship between Vulnerability of Major Depressive Disorder and Prenatal Stress or Glucocorticoid Treatment. In: Recent Advances in the Research of Affective Disorder in Japan, ed. By T. Okuma, S. Kanba, Y. Inoue, pp. 43-49, Elsevier Science, 2002
5. Ida, I, Aihara, M, Majima, T, Yonemura, K, Yuuki, N, Nozaki, Y, Fukuda, M, Matsuda, H, Endo, K, Mikuni, M. Correlation between metabolic changes in right superior temporal gyrus and vulnerability to mood disorders. 32nd Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Orlando, U.S.A., Nov. 6, 2002
- (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、2003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、2004年11月）
3. 三國雅彦
こころの病の治療薬の現状と未来
第26回日本医学会総会シンポジウム、福岡、2003年4月
4. 三國雅彦
感情障害の発症脆弱性に関連する脳部
- 位
第99回日本精神神経学会総会教育講演、東京、2003.05.
- 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：

感情障害の神経心理学的研究や脳画像研究等で前頭前野背側部の異常が示されていることに鑑みて、その神経病理学的な基盤の検討を行った。感情障害は多様であるが、大きく二つのピークがあり、若年～壮年期に発症する躁うつ病と、退行～老年期発症のうつ病がある。それぞれについて剖検脳の病理学的検討を行った。若年～壮年期発症の躁うつ病群では、前頭前野背側面の皮質体積の減少、同領域の皮質 II 層の介在ニューロンの減少が認められた。一方、退行～老年期のうつ病では前頭葉白質の炎症性反応の亢進が認められた。両者は異なる性質の病理学的異常を示していたが、ともに前頭前野に所見が存在する点で共通していた。

A. 研究目的

感情障害の脳画像研究等で明らかにされている前頭前野における機能異常の基盤としての形態学的異常の有無について検討することを目的とした。この目的のために、内因性精神病である若年～壮年期発症の躁うつ病群と、器質要因が強いことが指摘されている退行～老年期発症のうつ病群について神経病理学的な検討を行い、病因の解明や治療に資することを研究の目的とする。

B. 研究方法

1) 若年～壮年期発症の躁うつ病については、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、躁うつ病群 6 例 (43～69 歳, 平均年齢 61.25 歳: 但し、死亡時年齢、以下についても同じ)、正常対照群 6 例 (42～61 歳)、ハンチントン病 4 例 (50～64 歳) について、第 9 野を中心とする左側前頭前野、および第 19 野を中心とする後頭葉 (area19) を検索対象領域とし、以下の検討を行った。

i) 20 μ m 厚パラフィン切片に 1%チオニン

染色し、各症例の皮質幅を NIH イメージにより皮質面積/脳表長比で求め、各群で比較した。

ii) i) の切片を使用して、躁うつ病と正常対照の各 6 例について以下の検討を行った。神経細胞とグリア細胞の密度比および小細胞と大細胞 (錘体細胞) の密度比を検討する目的で、各症例の II～V 層の各層に出現する神経細胞数 (小細胞と錘体細胞数) とグリア数をマイクロメーターで算定し、各層における神経細胞とグリア数を調べた。さらに、神経細胞のサイズを調べる目的で、II 層の小型細胞と IIIc 層の大型神経細胞について、それぞれ任意に 50 個、100 個を選び、細胞画像を CCD カメラで取り込んでタブレット上で描画し、NIH イメージで面積をピクセル数で算定した。同じ内容について、帯状回膝下部が出現する前額断切片を用いて、上記と同様な方法で検討した。

2) 退行期・高齢発症のうつ病については、うつ病群 6 例 (59～77 歳, 平均年齢 69.7 歳)、正常対照群 6 例 (63～79 歳, 平均年齢 69.9 歳) を対象として、前頭前野を検索領

域として以下の検討を行った（方法の詳細は1）に準じる）。

i) 前頭前野白質の細動脈硬化の程度を知る目的で、各症例の白質の細動脈壁の平均の厚さを測定し、対照例群と比較した。

ii) 細動脈および白質の炎症性反応の有無と程度を知る目的で、各症例の前頭葉白質のマクロファージを伴う白質細動脈数を比較した。さらに、炎症性反応を免疫組織化学的に検討した。方法は、Iba-1（ミクログリアを認識する）、CD68（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）、の各抗体で切片について免疫染色を行い、陽性反応を比較した。

C. 研究結果

1) 若年～壮年期発症の躁うつ病

i) 皮質幅の3群間の比較では、前頭葉前野では正常対照群に比して、ハンチントン病で22.6%、感情障害群で16.4%の減少が認められた。いずれも統計学的に有意な減少であった。これに対して、後頭葉ではハンチントン病では有意な皮質幅の減少が認められたが、感情障害群では正常対照群との間に有意差は認められなかった。

ii) 前頭前野を対象として、細胞の密度比を検討したところ、細胞総数に対するグリア細胞の占める割合は感情障害群と対象群の間で有意差はなかった。II～V層の各層別でもグリア細胞の占める割合に有意差は認められなかった。II～V層の各層における小細胞の総細胞数に対する割合はII層においてのみ有意差が認められ、感情障害群において対象群に較べて18.9%の減少が認められた。小細胞と錐体細胞のサイズの検討では感情障害群と対象群の間に有意な細胞サイズの相違は認められなかった。帯状回膝下部においても前頭前野と類似した結果であったが、II層における小型細胞の減少

は、9.85%にとどまり、帯状回膝下部では統計学的な有意差はなかった。

2) 退行期～高齢発症のうつ病

i) 前頭葉白質血管の細動脈硬化を検討する目的で、血管壁の厚さを比較したところ、うつ病群でわずかに血管壁が厚い傾向はあったが、対照群とほとんど変わらなかった。

ii) 炎症性所見についての検討では、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。炎症性反応の免疫組織化学的検討では、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3例で高値を示していた。活性型ミクログリアを示すCD68陽性ミクログリアも同様な傾向を示した。COX2陽性血管内皮細胞はうつ病群で観察されたが、陽性内皮細胞は対照群にはほとんど観察されなかった。以上から、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

うつ状態での行動の抑制、うつ気分や神経心理学的データは前頭前野の障害を示唆している。実際に同領域で脳血流量とグルコース代謝の変化が示されており、画像研究でも感情障害脳で前頭前野の体積減少が報告されている。今回、若年～壮年期発症の躁うつ病剖検例で検討したところ、前頭前野背側部の皮質幅の有意な減少が認められた。これは第9野を中心とする皮質の体積減少を示すもので、画像研究の結果に対応するものである。同領域の細胞レベルでの検討では、II層において小型細胞密度が有意に低いことが示された。II層の小型細胞密度の低下傾向は、情動の前処理などに関係し、感情障害脳で細胞構築学的異常が報告されている帯状回膝下部においても確認された。II層の小型細胞が少ないことはBenesらにより統合失調症と感情障害の両

方で報告されており、このような両疾患に共通する所見は、介在ニューロンとしての機能障害や、脳の早期の発達障害の可能性を示唆している。一方、これまでの感情障害剖検脳の研究で報告されている、グリアの密度の減少、神経細胞の密度の減少やサイズが小さいこと、については今回の検討では否定的であった。

退行期～老年期に初発のうつ病は、抑うつ気分が軽い一方で、意欲低下や焦燥感が強い、精神運動抑制が前景に出る、難治性であるなど、若年発症群と異なる病像を示すことが多く、その背景に器質要因の存在が示唆されており、とくに前頭葉白質の血管因性病変が重視され、血管性うつ病として注目されている。血管性うつ病には、脳梗塞後うつ病 (post-stroke depression) や、MRI-defined vascular depression に加えて、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。今回の検討では、高齢者のうつ病では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唆していた。このような炎症性反応は clinically-defined vascular depression の病理学的な基盤である可能性がある。抗炎症剤による治療効果の有無など今後、さらに検討されなければならない。

E. 結論

若年～壮年期発症の躁うつ病と退行期～高齢発症のうつ病について、剖検脳による病理学的検討を行った。前者では前頭前野背側面の皮質体積の減少と、同領域の皮質 II 層の介在ニューロンの減少が認められた。後者の老年期のうつ病では前頭葉白質の炎症性反応の亢進が認められた。両者は異なる性質の病理学的異常を示していたが、と

もに前頭葉に病理所見が存在しており、若年～壮年期発症の躁うつ病では発達障害による病因が疑われ、老年期発症のうつ病では血管性要因の関与が示唆された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

池田研二: 精神分裂病の形態異常. *Current insights in Neurological Science* 9: 10-11, 2001

池田研二: 無症候性病変を神経病理から考える. *老年精神医学雑誌* 12: 15-22, 2001

Niizato K, Iritani S, Ikeda K, Arai H: Astroglial function of schizophrenic brain: a study using lobotomized brain. *Neuroreport* 12: 1457-1460, 2001

Iritani S, Niizato K, Nawa H, Ikeda K, Emson PC. Immunohistochemical study of brain-derived neurotrophic factor and its receptor, TrkB, in the hippocampal formation of schizophrenic brains. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27: 801-807, 2003

池田研二: 死後脳からみたうつ病. *Clinical Neuroscience* 22: 166-169, 2004

Ikeda K, Ikeda K, Iritani S, Ueno H, Niizato K: Distribution of neuropeptide Y interneurons in the dorsal prefrontal cortex of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28: 379-383, 2004

2. 学会発表

池田研二, 池田和彦, 上野秀樹, 新里和弘, 中村亮介, 入谷修司, 松下正明: 精神分裂病前頭前野におけるニューロペプチド Y 陽性ニューロンの分布の検討. 第24回日本生物学的精神医学会, さいたま, 4月12日, 2002