

- rotrophic effects? *Biol. Psychiatry*, 48(1) : 1-8, 2000b.
- 30) Nemanov, L., Ebstein, R. P., Belmaker, R. H. et al. : Effect of bipolar disorder on lymphocyte inositol monophosphatase mRNA levels. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 2(1) : 25-29, 1999.
 - 31) Nonaka, S., Hough, C. J., Chuang, D. M. : Chronic lithium treatment robustly protects neurons in the central nervous system against excitotoxicity by inhibiting N-methyl-D-aspartate receptor-mediated calcium influx. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 95(5) : 2642-2647, 1998.
 - 32) O'Donnell, T., Rotzinger, S., Nakashima, T. T. et al. : Chronic lithium and sodium valproate both decrease the concentration of myoinositol and increase the concentration of inositol monophosphates in rat brain. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 13(3) : 199-207, 2003.
 - 33) Paschen, W., Yatsiv, I., Shoham, S. et al. : Brain trauma induces X-box protein 1 processing indicative of activation of the endoplasmic reticulum unfolded protein response. *J. Neurochem.*, 88(4) : 983-992, 2004.
 - 34) Phiel, C. J., Zhang, F., Huang, E. Y. et al. : Histone deacetylase is a direct target of valproic acid, a potent anticonvulsant, mood stabilizer, and teratogen. *J. Biol. Chem.*, 276(39) : 36734-36741, 2001.
 - 35) Ren, M., Leng, Y., Jeong, M. et al. : Valproic acid reduces brain damage induced by transient focal cerebral ischemia in rats : potential roles of histone deacetylase inhibition and heat shock protein induction. *J. Neurochem.*, 89(6) : 1358-1367, 2004.
 - 36) Schweiter, N. : Pegging pathology on mitochondrial dysfunction. *The Scientist*, 18 : 28, 2004.
 - 37) Shamir, A., Ebstein, R. P., Nemanov, L. et al. : Inositol monophosphatase in immortalized lymphoblastoid cell lines indicates susceptibility to bipolar disorder and response to lithium therapy. *Mol. Psychiatry*, 3(6) : 481-482, 1998.
 - 38) Sjöholt, G., Ebstein, R. P., Lie, R. T. et al. : Examination of IMPA1 and IMPA2 genes in manic-depressive patients : association between IMPA2 promoter polymorphisms and bipolar disorder. *Mol. Psychiatry*, 9(6) : 621-629, 2004.
 - 39) Toyota, T., Yamada, K., Detera-Wadleigh, S. D. et al. : Analysis of a cluster of polymorphisms in AKT1 gene in bipolar pedigrees : a family-based association study. *Neurosci. Lett.*, 339 : 5-8, 2003.
 - 40) Tremolizzo, L., Carboni, G., Ruzicka, W. B. et al. : An epigenetic mouse model for molecular and behavioral neuropathologies related to schizophrenia vulnerability. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99(26) : 17095-17100, 2002.
 - 41) Wang, J. F., Bown, C., Young, L. T. : Differential display PCR reveals novel targets for the mood-stabilizing drug valproate including the molecular chaperone GRP78. *Mol. Pharmacol.*, 55(3) : 521-527, 1999.
 - 42) Wang, G., Engel, S., Yuan, P. et al. : Induction of depression-related behaviors in dorents and detection of gene expression pattern associated with depression-related behavior. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 7 (Suppl. 1) : S356, 2004.
 - 43) Weaver, I. C., Cervoni, N., Champagne, F. A. et al. : Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat. Neurosci.*, Jun 27 : , 2004.
 - 44) Weeber, E. J., Levy, M., Sampson, M. J. et al. : The role of mitochondrial porins and the permeability transition pore in learning and synaptic plasticity. *J. Biol. Chem.*, 277 : 18891-18897, 2002.
 - 45) Williams, R. S., Cheng, L., Mudge, A. W. et al. : A common mechanism of action for three mood-stabilizing drugs. *Nature*, 417(6886) : 292-295, 2002.
 - 46) Yoon, I. S., Li, P. P., Siu, K. P. et al. : Altered IMPA2 gene expression and calcium homeostasis in bipolar disorder. *Mol. Psychiatry*, 6(6) : 678-683, 2001.
 - 47) Yoshikawa, T., Padigaru, M., Karkera, J. D. et al. : Genomic structure and novel variants of myo-inositol monophosphatase 2 (IMPA2). *Mol. Psychiatry*, 5(2) : 165-171, 2000.

遺伝子・分子生物学からみたうつ病

加藤 忠史

Kato Tadafumi

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 チームリーダー

●要旨：うつ病は、遺伝、環境、心理、社会など多要因の相互作用により発症する複雑疾患である。うつ病に関係する遺伝子としては、セロトニントランスポーターの多型により、ストレスにさらされた際のうつ病の発症率が異なるという所見が、ほとんど唯一、確立したものであるが、この所見が日本人にも適用可能かどうかは不明である。

●Key Words：気分障害，うつ病，うつ状態

はじめに

気分障害のうち、双極性障害では遺伝因子の影響が大きい。一方、うつ病の発症には、多少は遺伝的要素も関係するものの、むしろ主としてストレス、性格、およびこれらの相互作用が関与すると考えられている。

最近、性格と遺伝子の関連やストレスが脳に与える影響についての研究が進み、性格やストレスといった問題についても、分子生物学のレベルで検討できるようになってきた。また、遺伝子と環境の相互作用についての研究が進んでいる。

I うつ病の危険因子

うつ病の危険因子(リスクファクター)としてもっともよく知られているのは、直前のストレス(ストレスフルな生活上の出来事)であろう。例えば配偶者との死別、別離といった「喪失体験」が、うつ病の誘因としては多い。その他、いろいろなストレスがうつ病の危険を高めるし、ストレスが重なれば、相乗効果でさらにうつ病になりや

すくなる。

また、養育の問題は、うつ病の危険因子としてもっとも重要なものの一つである。幼少時に両親と離別することもうつ病の危険を高めるが、身体的虐待、無視、性的虐待といった不適切な養育は、よりうつ病の危険を高める。

執着性格、メランコリー型、依存性性格などがうつ病の危険因子となることが知られているが、最近、性格に関連した遺伝子の個人差が多く報告されており、性格にもこうした遺伝的要因と養育の要因の両方が関与していると考えられる。

その他、身体的要因としては、心血管系の危険因子(動脈硬化、高脂血症)や、種々の一般身体疾患や身体障害がうつ病の危険因子となる。その他、インターフェロンなどの薬剤やアルコール依存なども危険因子となる。また、女性ではうつ病のリスクが男性の約2倍といわれている。

II 遺伝の関与

うつ病患者の家族におけるうつ病の発症率を調べた研究や、一卵性双生児と二卵性双生児の間でうつ病の一致率に差があるか、といった研究から、うつ病にもある程度、遺伝が関与することがわかった。

うつ病患者の第1度親族(親, 子, きょうだい)は、一般の場合に比べ1.7~4.5倍、うつ病になりやすいと考えられている(Sullivan, et al., 2000., Klein., 2001.)。また、一卵性双生児が2人ともうつ病を発症する率は、二卵性双生児の場合に比べ、約2倍である。

このように、うつ病にも遺伝要因は多少関与しているが、うつ病の原因のうち、遺伝要因によって説明できる部分はたかだか3~4割で、例えば双極性障害(7割)に比べるとかなり少ない(Sullivan, et al., 2000.)。

したがって、うつ病の原因は、遺伝子ではなく、むしろ遺伝、環境、心理、社会的要因とこれらの相互作用による、複雑な疾患と考えるべきである。

III うつ病の病態

うつ病の病態を説明する仮説には、およそ3つのものがある。

①セロトニン仮説

②視床下部-下垂体-副腎皮質(HPA)系

③神経成長因子

である。

①は、抗うつ薬の作用メカニズムから考えられたもので、すべての抗うつ薬が、セロトニンまたはノルアドレナリンの、シナプス末端における再取り込みを阻害することなどにより、シナプスにおけるモノアミン(セロトニン、ノルアドレナリン、ドーパミン)を増加させる作用をもつことから考えられたものである。

他にも、モノアミンを枯渇させてしまうレセルピンという降圧薬がうつ状態を引き起こすことなど、この仮説を支持する薬理学的な事実は数多い。

②は、うつ病患者において、デキサメサゾン抑制試験という、クッシング症候群の鑑別に用いられる検査で、異常なパターンがみられることから提案されたものであ

る。ストレスの際、視床下部からCRF(ACTH刺激ホルモン)が分泌され、これが下垂体を刺激し、下垂体からACTH(副腎皮質刺激ホルモン)が分泌される。ACTHは副腎皮質を刺激し、コルチゾールの分泌を促す。分泌されたコルチゾールは、全身に働き、さまざまな作用を及ぼすが、同時に脳に作用して、CRFやACTHの分泌を抑制する。この働き、すなわちネガティブフィードバック機構が、うつ病では障害されていると考えられる。

最近、抗うつ薬がコルチゾールの受容体(グルココルチコイド受容体)に直接作用するとの報告もあり、抗うつ薬はこうした作用を介してうつ病に奏効するという可能性もある。

③は、抗うつ薬がセロトニンを増やす作用はすぐに現れるはずなのに、実際に抗うつ薬の効果が現れるまでに、1~2週間を要するのはなぜか、という疑問からスタートしている。そのため、抗うつ薬を投与してから3週間後に変化している遺伝子が調べられ、BDNF(脳由来神経成長因子)が注目された(Nibuya, 1995.)。

その後、ストレスで神経細胞の樹状突起が退縮したり、新たに作られる神経細胞が減少すること、うつ病患者で、病期が長くなるに従って海馬の体積が小さくなっていくこと、コルチゾールが上昇するクッシング病の患者や、ステロイド療法を受けている患者で、海馬の体積が減少していたことなどの所見から、うつ病では、高コルチゾール血症に伴って海馬の神経細胞が障害され、これらを抗うつ薬が改善するのではないかと考えられるようになってきた。

IV うつ病における遺伝-環境相互作用

シナプス前より放出されたセロトニンは、再度取り込まれて分解される。この際、セロトニンを取り込む蛋白がセロトニントランスポーターである。このセロトニントランスポーター遺伝子の多型性(上流の、この遺伝子の発現量をコントロールする部分には、S型とL型という2種類のタイプ(5-HTTLPR)があるとされており、これらによって、遺伝子の発現量が異なる。5-HTTLPRは、精神医学領域において、もっともよく研究されている遺伝

子多型であり、発現量の少ないS型が、神経症傾向などの性格と関連するとされている。日本人ではS型のほうがより多くみられるのに対し(Kunugi, 1997.), 欧米人ではL型のほうが多い。これが国民性の違いにも関係しているのではないかと、ともいわれている。

しかしながら、この遺伝子多型を詳しく調べると、もっと多くの種類に分かれることも報告されており、こうしたデータがどこまで正しいかは、今後のさらなる検証を必要とするかもしれない。

5-HTTLPRとうつ病の関連については、多くの研究では否定されている(Frish, 1999., Kunugi, 1997.)。しかし、多施設で行われた研究データを集計した結果によると、うつ病患者ではS型が多いという(Furlong, 1998., Collier, 1996.)。しかし、この遺伝子がうつ病の危険因子であるとしても、そのオッズ比はわずかに1.23倍で、「本当に意味のある差なのかどうかは疑わしかった。

その後、この遺伝子がうつ病に与える影響について、よりはっきりした結果が報告された。

Capsiら(2003)は、5-HTTLPRの個人差により、ストレスを受けたときにうつ病を発症する率が異なるかどうかを、847名という多数例で前向き研究を行い調べた。その結果、L/L型の人ではストレスを受けてもうつ病の発症率は高まらないのに対し、S型を多くもっているほど、ストレスを受けたときにうつ病になる確率が高まることがわかった。同じような関係は、虐待についてもみられ、L/L型の人では、虐待を受けてもうつ病の発症率は高まらないのに対して、S型を多くもっているほど、虐待を受けたときにうつ病を発症する率が高くなった。

これらの研究は、うつ病における遺伝-環境相互作用を、初めて明確に示すとともに、5-HTTLPRとうつ病に関するこれまでのはっきりしない所見が、環境という要因を考慮に入れることで明確になることを示した。ただし、日本人ではS型のほうが多数派であり、この結果が日本人にもあてはまるかどうかについては不明である。

最近、同じような遺伝-環境相互作用として、モノアミン酸化酵素遺伝子の多型によって、虐待を受けた際の

後の行為障害の発生率が異なることも報告されている。

V 環境が遺伝子に与える影響

母親の養育行動が仔の精神機能に与える影響は、ラットでよく研究されており、虐待がうつ病のリスクを高めるメカニズム解明につながると期待される。母親があまり子育てをしないラットの仔は、ストレス耐性が低くなる。こうしたラットでは、うつ病患者にみられるような、視床下部-下垂体-副腎皮質系の機能変化がみられる。

最近、Meaneyらは、その分子メカニズムに「DNAメチル化」という現象が関係していることを明らかにした。

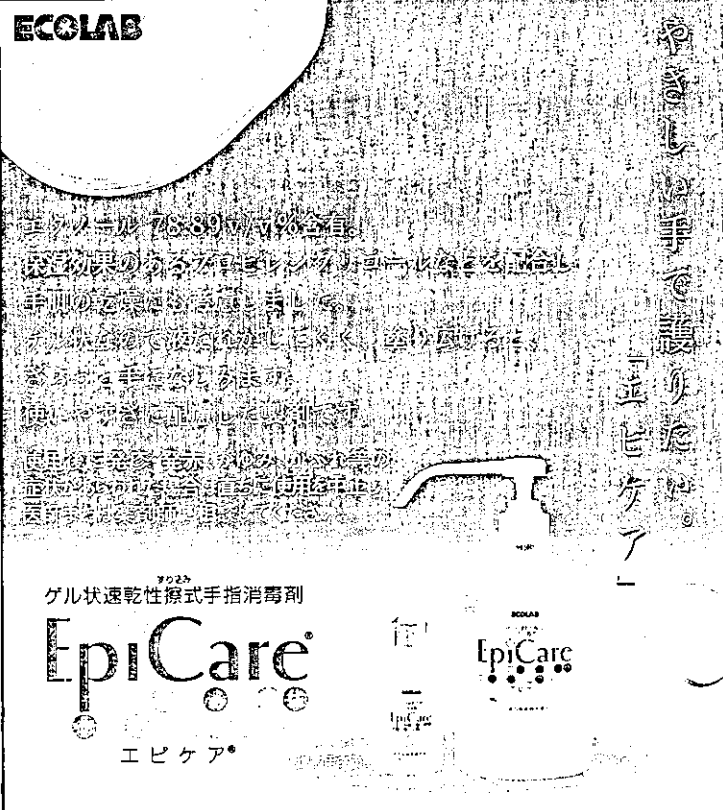
DNAは通常A, G, C, Tの4文字の情報を含むとされているが、そのうちC(シトシン)は、「メチル化」という修飾を受けるか否かで、アミノ酸配列には変化を与えなくても、その遺伝子の転写量に影響を与える。DNAメチル化の状態は、組織や細胞ごとに安定しており、細胞の分裂時に基本的には維持されるが、発生初期にはこうしたメチル化がいったんすべて消失し、再度プログラミングされると考えられている。その後、発生の時期を過ぎると安定すると考えられるため、DNAメチル化は発生初期の環境との相互作用を記憶しているのではないかと、との仮説が以前より提案されていた。

彼らは、その初めての具体例として、養育行動の程度により、仔のグルココルチコイド受容体遺伝子をコントロールする遺伝子配列のDNAメチル化が変化することを報告した。こうした分子メカニズムは、ヒトの精神疾患の分子基盤にも共通である可能性がある。

●参考文献●

- 1) Sullivan, P. F., Neale, M. C., Kendler, K. S. : Genetic epidemiology of major depression ; Review and meta-analysis. Arch. Gen. Psychiatry, 157 : 1552-1562, 2000.
- 2) Klein, D. N., Lewinsohn, P. M., Seeley, J. R., Rohde, P. : A family study of major depressive disorder in a community sample of adolescents. Arch. Gen. Psychiatry, 58 : 13-20, 2001.
- 3) Kendler, K. S., Karkowski-Shuman, L. : Stressful life events and genetic liability to major depression ; genetic control of exposure to the environment?. Psychol. Med., 27 (3) : 539-547, 1997.

- 4) Frisch, A., Postilnick, D., Rockah, R., et al. : Association of unipolar major depressive disorder with genes of the serotonergic and dopaminergic pathways. *Mol. Psychiatry*, 4(4) : 389-392, 1999.
- 5) Furlong, R. A., Ho, L., Walsh, C., Rubinsztein, J. S., Jain, S., Paykel, E. S., Easton, D. F., Rubinsztein, D. C. : Analysis and meta-analysis of two serotonin transporter gene polymorphisms in bipolar and unipolar affective disorders. *Am. J. Med. Genet.*, 81(1) : 58-63, 1998.
- 6) Collier, D. A., Stober, G., Li, T., Heils, A., Catalano, M., Di Bella, D., Arranz, M. J., Murray, R. M., Vallada, H. P., Bengel, D., Muller, C. R., Roberts, G. W., Smeraldi, E., Kirov, G., Sham, P., Lesch, K. P. : A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene ; possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol. Psychiatry*, 1(6) : 453-460, 1996.
- 7) Kunugi, H., Hattori, M., Kato, T., Tatsumi, M., Sakai, T., Sasaki, T., Hirose, T., Nanko, S. : Serotonin transporter gene polymorphisms ; ethnic difference and possible association with bipolar affective disorder. *Mol. Psychiatry*, 2(6) : 457-462, 1997.
- 8) Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., Poulton, R. : Influence of life stress on depression ; moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631) : 386-389, 2003.
- 9) Nibuya, M., Morinobu, S., Duman, R. S. : Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J. Neurosci*, 15(11) : 7539-7547, 1995.
- 10) Weaver, I. C., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., Dymov, S., Szyf, M., Meaney, M. J. : Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat. Neurosci*, 7(8) : 847-54, 2004.



ECOLAB

ジェル状速乾性擦式手指消毒剤

EpiCare

エピケア

医薬品

△【使用上の注意】

⊗してはいけないこと
(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなる)

- 次の人は使用しないこと
手指の皮膚の治療を受けている人。
- 次の部位には使用しないこと
損傷のある手指、唇等の粘膜の部分、目の周り。(局所刺激作用があります。)

■相談すること

- 次の人は使用前に医師または薬剤師に相談すること
(1) 今までに薬や化粧品等によるアレルギー-症状
(例えば発疹・発赤、かゆみ、かぶれ等)を起こしたことがある人。
(2) 医師の治療を受けている人。
- 次の場合は直ちに使用を中止し、添付文書を持って医師または薬剤師に相談すること
適用部位に発疹・発赤、かゆみ、かぶれ等の症状があらわれた場合。

【効能・効果】 手指の殺菌・消毒

【用法・用量】
適量を手掌にとり、乾燥するまで摩擦する。
塗り広げてから乾燥し終わるまでに15秒かかる量で、目安として500円玉大。

<用法及び用量に関連する注意>

- 小児に使用させる場合には、保護者の指導監督のもとに使用させること。
- 目に入らぬように注意すること。万一、目に入った場合には、すぐに水またはぬるま湯で洗うこと。
なお、症状が重い場合には、眼科医の診療を受けること。
- 外用にのみ使用すること。

その他の「取扱い上の注意」等詳細につきましては、添付文書等をご参照下さい。

【お問い合わせ先】
丸石製薬株式会社 医薬営業部 大阪市鶴見区今津中2-4-2 TEL 06-6964-3110

販売元：丸石製薬株式会社 大阪市中央区伏見町2-3-5 <http://www.maruishi-pharm.co.jp/>
発売元：エコーボ株式会社 東京都新宿区高田馬場1-31-18
製造元：日新製薬株式会社 山形県天童市大字清池字原段1331

Ⓜ 丸石製薬株式会社

2004年11月作成

第99回日本精神神経学会総会

シンポジウム

精神疾患における遺伝子発現の研究 ——DNA から RNA へ

加藤 忠史, 岩本 和也 (理化学研究所脳科学総合研究センター精神疾患動態チーム)

はじめに

DNA の二重らせん構造を解明し、現在の分子生物学の隆盛をもたらした Crick が、1957 年に唱えたセントラル・ドグマにおいては、ゲノムの DNA 塩基配列が mRNA に転写され、これが蛋白質に翻訳され、生体の機能発現に関与する、という一方向的な流れが存在するとされた。これまでの精神科遺伝学研究は、基本的にこの流れに沿ったものと言うことができ、精神疾患を特徴づけるようなゲノム DNA の塩基配列の違いを見つけることを目的としてきた。その方法としては、染色体上のどこかに「原因遺伝子」を仮定し、遺伝子マーカーと比較し疾患関連遺伝子の位置を同定する連鎖解析と、精神疾患に関係のありそうな遺伝子（ドーパミン、セロトニン系関連遺伝子など）に着目し、遺伝子の個人差が疾患で多く見られるかを調べる関連研究とが主であった。

精神疾患の中でも、双極性障害、統合失調症は、その発症に遺伝要因が大きく関与すると考えられることから、盛んに連鎖研究が行われ、既に各々 13 以上の全ゲノム連鎖解析の結果が報告された。その結果、全ての研究で一致した座位はなく、2 つ以上の研究で一致した部位でも、細かな位置は一致していない。また、候補遺伝子研究でも、大きな影響を持つ遺伝子は見出されていない。

このような結果の原因としては、多くの小さな影響しかない遺伝子が関与することに加え、発症に関連する遺伝要因が、ゲノムの塩基配列だけではないという可能性も考えねばならない。

セントラルドグマから ポストゲノム時代へ

「セントラルドグマ」の提案後、これに反した遺伝現象が多く知られてきた。RNA が逆転写され、ゲノム DNA に組み込まれるという、レトロウイルスの発見に始まり、親から受け継いだ DNA 配列が一つの細胞で突然変異（体細胞変異）を起こした結果、この細胞が不死化して、際限なく増殖することが癌の原因であることがわかるなど、この 50 年の間には多くの発見があった。

更に、ゲノムの DNA に転写されるメカニズムも詳細に検討され、DNA のメチル化によりクロマチン構造が変化し、転写活性が変わること、この DNA メチル化の状態は、親から伝達されうることから、DNA 塩基配列以外にも遺伝する情報があることがわかり、こうした現象およびこれを研究する学問分野として、エピジェネティクスという概念が定着した。

これらに加え、いったん転写された mRNA の塩基配列が変化し、親から受け継いだ DNA に記録された塩基配列から作られる蛋白とはアミノ酸配列が異なる蛋白が産生される現象、すなわち RNA 編集と呼ばれる現象が存在することがわかったのである。

RNA 編集とは何か

RNA 編集という現象が初めて見出されたのは、原虫であるトリパノソーマのミトコンドリアで、DNA 塩基配列には存在しないウリジンが挿入さ

れることが蛋白合成に必須であるとの、1986年の Benne らによる発見であった²⁾。その後、挿入だけでなく、ある塩基が別の塩基に変換されるタイプの RNA 編集も発見され、植物のミトコンドリアや葉緑体から、哺乳動物まで、RNA 編集という現象が幅広く見出されることがわかった。

このうち、ADAR (adenosine deaminase acting on RNA) 1, ADAR2 という 2 つの酵素により、アデニンがイノシンに変換され、イノシンがグアニンとして翻訳される結果、蛋白のアミノ酸配列が変更される現象、すなわち A → I 編集が、精神疾患との関連では特に注目されている。哺乳類で A → I 編集が知られているのは、セロトニン 2C 受容体、4 つの AMPA/KA 型グルタミン酸受容体 (GluR2, GluR3, GluR5, GluR6)、および ADAR2 自身であり¹⁰⁾、最近これにエンドセリン B 受容体が加わった¹⁰⁾。中でも、セロトニン受容体、グルタミン酸受容体という、精神疾患との関連が疑われる受容体がいずれも A → I 編集を受ける、という事実が、特に関心を引いた。

セロトニン 2C 受容体は、全く編集を受けないアイソフォーム (INI 型) と全て編集を受けたアイソフォーム (VGV 型) では、同じ細胞内 Ca²⁺ 反応を引き起こすセロトニン濃度に 20 倍もの違

い (EC(50)が INI 型で 2.2 nM, VGV 型で 49 nM) があることがわかった¹⁴⁾。

一方、グルタミン酸受容体 GluR2 は、Q/R サイトと呼ばれる部位で編集を受けると、Ca²⁺ 透過性が減少する。ADAR2 のノックアウトマウスは、おそらく細胞内 Ca²⁺ の上昇によると思われるけいれんにより死亡するが、これが編集型 GluR2 の過剰発現により改善することから、GluR2 の編集の欠如がけいれんの発現に重要であることがわかった⁷⁾。

セロトニンと双極性障害

このように、セロトニン 2C 受容体 (HTR2C)、グルタミン酸受容体 GluR2 サブユニットのいずれも、編集を受けることにより Ca²⁺ 透過性が低下し、いずれにおいても、未編集型の方が少数派である。

双極性障害とセロトニンの関連は、多くの薬理的知見、すなわち抗うつ薬がセロトニン神経伝達を促進すること、抗躁薬がセロトニン 2 受容体阻害作用をすること、躁状態を惹起するコカインがセロトニンを増強すること、うつ状態を惹起するレセルピンがセロトニンを枯渇させることなどから、明らかである。

一方、双極性障害患者の血小板において、セロトニン刺激による、イノシトールリン脂質代謝を介した細胞内 Ca²⁺ 反応が亢進していること、リチウムがイノシトールリン脂質代謝を阻害することから、セロトニン刺激性カルシウム反応の異常が双極性障害の病態と関連する可能性が指摘され、多くの遺伝学的研究が行われてきた。

HTR2C 遺伝子は、双極性障害との連鎖が指摘されている部位、Xq24 に存在するが、セロトニン 2C 受容体遺伝子の機能的多型、Ser23 が、女

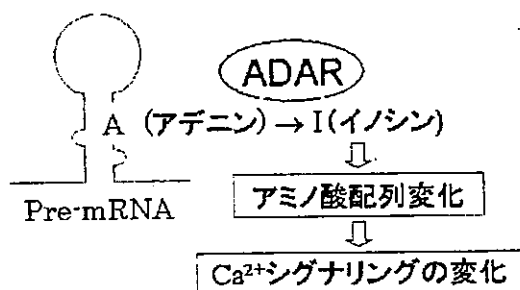


図1 A → I の RNA 編集



図2 セロトニン 2C 受容体の RNA 編集

性で双極性障害と関連しているとの報告は比較的一致した結果が得られている^{6,11,13)}。

セロトニン 2C 受容体の RNA 編集と精神疾患

近年、セロトニン 2C 受容体の RNA 編集と精神疾患の関連を示す事実が次々と報告されている。HTR2C は A~E の 5 カ所で編集を受け、いずれもアミノ酸配列が変化し、多くは情報伝達機能の変化を伴う。

既に、自殺者で A サイトの編集率が増加していること¹²⁾、統合失調症で全体に編集率が低下している¹⁵⁾、あるいは変化がないこと³⁾、うつ病で E サイトが増加、D サイトが減少し、抗うつ薬 fluoxetine で E サイトの編集率が低下⁴⁾することが報告された。

我々の検討でも、自殺者死後脳における A サイトの編集率増加傾向、うつ病における D サイト編集率の増加を認めた⁸⁾。

更にうつ病の動物モデルにおいても、E サイトの編集率が増加していること、およびこれが抗うつ薬により回復することを確認した (Iwamoto ら、未発表データ)。

これがうつ状態に伴うセロトニン活性の変化による「精神状態」の変化による、二次的変化である可能性を検討するため、コカイン、レセルピンで処理したラットにおいて RNA 編集を調べたが、差はなかった⁹⁾。一方、Gurevich らは⁵⁾、para-chlorophenylalanine (pCPA) によりセロトニンを枯渇させたマウスおよび (±)-1-(4-iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminopropane (DOI) によりセロトニン 2C 刺激を行ったマウスにおいて RNA 編集を調べ、セロトニン欠乏では E サイトの編集が減少し、セロトニン 2C 受容体の刺激では E サイトの編集が増加することを示しており、セロトニン活性の変化がセロトニン 2C 受容体の編集変化を引き起こすかどうかについては、結論がえられていない。

グルタミン酸受容体の RNA 編集と統合失調症

一方、グルタミン酸受容体の RNA 編集を統合失調症で調べた先駆的な研究も報告されている。

Ca²⁺ 透過型のグルタミン酸受容体といえば、NMDA 型が有名であるが、AMPA/KA 型受容体も、GluR2 サブユニットが 1 つも含まれていないような特殊な場合は、Ca²⁺ 透過型となること、このような Ca²⁺ 透過型 AMPA 受容体を発現する細胞は、海馬介在ニューロンや一部の錐体細胞、小脳のペルマングリア細胞など、一部に存在することがわかり、その機能にも関心が持たれている。

一方、この GluR2 サブユニットは、RNA 編集を受けており、編集を受ける前の GluR2 であれば、これを含んでも Ca²⁺ 透過型の受容体となる。しかし実際は、通常は 99 % 編集を受けて、Ca²⁺ を透過しなくなる。従って、もしも何らかの理由により編集が低下した場合、Ca²⁺ 透過性となる可能性がある。

Akbarian らは¹⁾、統合失調症、アルツハイマー病、ハンチントン病患者の死後脳 (各 6~9 名) で RNA editing を調べ、RNA editing に部位差があること、統合失調症患者前頭葉では未編集の GluR2 が多いことなどを見出した。

ま と め

RNA 編集の精神疾患における病態生理学的意義とその分子機構については、まだまだわからないことが多く、更なる研究の進展が期待される。

これまでの研究では、自殺者死後脳で、A サイトの編集率上昇が見られること、うつ病モデル動物では、E サイトの編集率が上昇し抗うつ薬で改善することが見出されており、セロトニン 2C 受容体の編集率変化が、自殺やうつ状態の原因である可能性があると思われる。

文 献

- 1) Akbarian, S., Smith, M. A., Jones E. G.: Edit- ing for an AMPA receptor subunit RNA in prefrontal

cortex and striatum in Alzheimer's disease, Huntington's disease and schizophrenia. *Brain Research*, 699 : 297-304, 1995

2) Benne, R., Van den Burg, J., Brakenhoff, J. P., et al. : Major transcript of the frameshifted *coxII* gene from trypanosome mitochondria contains four nucleotides that are not encoded in the DNA. *Cell*, 46 ; 819-826, 1986

3) Dracheva, S., Woo, D., Elhakem, S., et al. : RNA editing and alternative splicing of human serotonin 2C receptor in schizophrenia. *Society for Neuroscience*, November 2-7, Orlando, 2002

4) Gurevich, I., Tamir, H., Arango, V., et al. : Altered editing of serotonin 2C receptor pre-mRNA in the prefrontal cortex of depressed suicide victims. *Neuron*, 34 ; 349-356, 2002a

5) Gurevich, I., Englander, M. T., Adlersberg, M., et al. : Modulation of serotonin 2C receptor editing by sustained changes in serotonergic neurotransmission. *J Neurosci*, 22 ; 10529-10532, 2002b

6) Gutierrez, B., Arias B., Pakiol, S., et al. : Association study between novel promoter variants at the 5-HT_{2C} receptor gene and human patients with bipolar affective disorder. *Neurosci Lett*, 309 ; 135-137, 2001

7) Higuchi, M., Maas, S., Single, F. N., et al. : Point mutation in an AMPA receptor gene rescues lethality in mice deficient in the RNA-editing enzyme ADAR2. *Nature*, 2000, 406 ; 78-81, 2000

8) Iwamoto, K., Kato, T. : RNA editing of serotonin 2C receptor in human postmortem brains of major mental disorders. *Neurosci Lett* (in press).

9) Iwamoto, K., Kato, T. : Effects of cocaine and

reserpine administration on RNA editing of rat 5-HT_{2C} receptor estimated by primer extension combined with denaturing high performance liquid chromatography. *The Pharmacogenomics Journal* 2 ; 335-340, 2002

10) Keegan, L. P., Gallo, A., O'Connell, M. A., et al. : The many roles of an RNA editor. *Nat Rev Genet* 2 ; 869-878, 2001

11) Lerer, B., Macciardi, F., Segman, R. H., et al. : Variability of 5-HT_{2C} receptor cys23ser polymorphism among European populations and vulnerability to affective disorder. *Mol Psychiatry*. 6 ; 579-585, 2001

12) Niswender, C. M., Herrick-Davis, K., Dilley, G. E., et al. : RNA editing of the human serotonin 5-HT_{2C} receptor. alterations in suicide and implications for serotonergic pharmacotherapy. *Neuropsychopharmacology*, 24 ; 478-491, 2001

13) Oruc, L., Verheyen, G. R., Furac, I., et al. : Association analysis of the 5-HT_{2C} receptor and 5-HT transporter genes in bipolar disorder. *Am J Med Genet*. 74 ; 504-506, 1997

14) Price, R. D., Sanders-Bush, E. : RNA editing of the human serotonin 5-HT_{2C} receptor delays agonist-stimulated calcium release. *Mol Pharmacol*. 58 ; 859-862, 2000

15) Sodhi, M. S., Burnet, P. W., Makoff, A. J., et al. : RNA editing of the 5-HT_{2C} receptor is reduced in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 6 ; 373-379, 2001

16) Tanoue, A., Koshimizu, T.A., Tsuchiya, M., et al. : Two novel transcripts for human endothelin B receptor produced by RNA editing/alternative splicing from a single gene. *J Biol Chem*. 277 ; 33205-33212, 2002

特集 ポストゲノム時代の神経疾患の分子遺伝学

双極性障害の分子遺伝学

加藤 忠史

神経研究の進歩

第48巻 第5号 別刷

2004年10月10日 発行

医学書院

特集 ポストゲノム時代の神経疾患の分子遺伝学

双極性障害の分子遺伝学*

加藤 忠 史**

双極性障害の分子遺伝学的研究では、多くの連鎖部位が指摘され、多くの候補遺伝子との関連が指摘されている。しかし、結果には再現性が乏しく、未だに確立した所見といえるものは存在しない。比較的有力な最近の候補遺伝子としては、BDNF, G72, AKT1, GRIN2A, XBP1, GRK3, HTR4, IMPA2, GABRA1, NDUFV2 などがある。さらに、ゲノムインプリンティングの関与や他の疾患を伴う症候群として現れる双極性障害を手がかりにした解析なども行われている。また、これまでのモノアミン系、細胞内情報伝達系に加え、ミトコンドリア、グルタミン酸、オリゴデンドロサイトなど、種々のカスケードの所見が報告されている。

キーワード：bipolar disorder, mood disorder, molecular genetics

I. 双極性障害とはどんな病気か

双極性障害は、躁状態、うつ状態の再発を繰り返す疾患である⁷⁶⁾。躁状態は、高揚気分、活動性の増加などにより特徴付けられ、浪費・性的逸脱行動などの問題行動により社会生活の障害を来す。重症になると、誇大妄想や幻聴などの精神病症状もみられる。一方、うつ状態では、抑うつ気分、興味喪失などがみられ、重症になると、貧困妄想や幻聴などの精神病症状も出現する。生涯罹患率はおよそ0.8%程度と見積もられており、統合失調症とほぼ同程度である。治療は、気分安定薬(リチウム、バルプロ酸、カルバマゼピン)による薬物療法が中心で、維持療法を中止すると再発するため、ほぼ生涯にわたる予防が必要となる。以前は躁うつ病と呼ばれていたが、アメリカ精神医学会の診断基準DSM-IVでは、双極性障害と呼ばれている。問題行動を伴わず、本人も困っていないような躁状態を軽躁状態と呼び、軽躁状態とうつ状態だけの場合は

双極II型障害と呼ばれる。この場合、患者や家族にとっては「うつ病」と認識されるが、予後や治療反応性の点から、双極性障害に含める。日本における毎年4万人近い自殺者の半数以上が、気分障害によると考えられている。

躁状態を伴わない「うつ病」のほうは、半数以上が1回のみの病相で再発せず、生涯罹患率が10~20%、時点有病率でも3~5%と、はるかに頻度が高く、1年以内の一時的な抗うつ薬による治療のみでよいなど、治療や予後の点で全く異なっている。

II. 双極性障害における遺伝の関与

双極性障害の発症に遺伝が関与することは、双生児研究、養子研究、家族研究の3つから示されている。

双生児研究では、一卵性双生児の一致率は約70%と高いのに対し、二卵性双生児における一致率は10%前後と低いことから、遺伝要因が関与することは明らかである¹⁷⁾。また、これらの比が2よりはるかに高いこ

2004年6月21日受稿

* Molecular genetics of bipolar disorder.

** 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(〒351-0198 埼玉県和光市広沢2-1) Tadafumi KARO : Laboratory for Molecular Dynamics of Mental Disorders, RIKEN, Brain Science Institute, 2-1 Hirosawa, Wako-shi, Saitama 351-0198, Japan.

0001-8724/04/¥500/論文/JCLS

とから、単一遺伝子による疾患ではなく、多因子が関与すると考えられる。

養子研究は、わずか2つしかないが、その1つでは、養子に出された29名の双極性障害患者、22名の対照群で、生物学的親と養子先の親の精神疾患を調べ、双極性障害の養子の生物学的親では、感情障害(双極性障害、統合失調感情障害、うつ病)の頻度が18%と、養子先の親(7%)より高いことが示された⁴⁶⁾。もう1つの研究では、8名の双極性障害の養子で、生物学的な親のほうが統計学的には有意ではないものの、養子先の親よりも感情障害の罹患者が多いことが示されている⁹⁾。

家族研究でも、患者の第一度親族で双極性障害が多いことが示されているものの、家族研究では環境因と遺伝因を完全に区別することはできない。

III. 連鎖解析

双極性障害の遺伝子研究は、

- 1) パラメトリック連鎖解析、
- 2) 候補遺伝子の関連研究、
- 3) ノンパラメトリック連鎖解析、
- 4) 候補遺伝子のハプロタイプ解析、

といった順で進んできたが、そのおよそ20年の歴史の中で、悲観と楽観とを繰り返し、その浮き沈みの激しさは「ジェットコースター」に例えられるほどであった⁵⁸⁾。

黎明期に、連鎖解析の論文がNature誌に掲載された際には、双極性障害の原因は解明されたかに見えたが¹⁵⁾、その後、患者の配偶者が発症したことにより、この家系では2つ以上の遺伝子が関与していることが判明した結果、連鎖が一気に否定的となり、楽観から否定に転じてしまった³⁴⁾。これは、2つ以上の原因により同一の疾患が生じる現象、すなわち「表現模写」による問題であった。これが双極性障害の分子遺伝学における最初の挫折であった。

しかしその後、遺伝様式を仮定しない「ノンパラメトリック連鎖解析」が開発され、広く用いられるようになると、再び連鎖解析が盛んに行われ、比較的一致した所見も得られたことから、また楽観論が支配するようになった。

連鎖解析では、既に少なくとも22の全ゲノム連鎖解析研究が終了している。全ての研究で一致した所見が得られた訳ではないことは確かであるが、いくつかの研究で一致した座位が見出されている。現在のところ、これは結果に再現性がないと言うよりも、実際に多数の連鎖部位が存在するのであろうと考えられてい

る。多くの連鎖解析論文をまとめたメタ分析では、13番、22番が有意であるとの報告がある³⁾。一方、双極性障害の22のゲノムスキャンを生データからメタ分析した研究では、9p21-p13.3, 10p11.22-q22.1, 1p32.1-p22.1, 19q13.2-qter, 9p13.3-q21.32, 17p13-q22, 18p11.23-q12.1, 18pter-p11.23, 14q23.2-q32.11などの連鎖部位が報告された⁶²⁾。この解析では、13番、22番ともに、連鎖は否定的という結果となっており、このような不一致の原因は不明である。

IV. 関連研究

一方、連鎖解析と平行して、候補遺伝子の解析も行われた。主として、モノアミン系に関連する遺伝子について検討された結果、最初の報告では有意な関連がみられるが、その後の追試では関連が否定される、ということが繰り返された。こうした所見は、集団による危険因子の差異によるものである可能性も考えられる。特に米国人のように、遺伝的に異種性の高い集団では、トリオサンプルを用いた家系内関連解析がよく行われるようになった。

候補遺伝子では、モノアミン系の遺伝子に関して膨大な研究が報告されている²⁶⁾。しかしながら、少なくとも2つの研究で関連が指摘され、多型による機能的変化が明らかにされているものとなると意外に少なく、モノアミン酸化酵素A(MAO-A)^{42,57,59)}、セロトニントランスポーター(5HTT)^{13,16,54,57)}、セロトニン2C受容体(HTR2C)^{39,54)}といったところである。その他には、急速交代型に限ると、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ(COMT)の機能的多型が関連しているとの報告が2つある^{35,55)}。

筆者らは、磁気共鳴スペクトロスコピーにより脳エネルギー代謝異常がみられたこと²⁷⁾、母系遺伝する家系があること⁴⁵⁾、ミトコンドリア病で双極性障害を伴う場合があることなどから、ミトコンドリアに着目して研究を行ってきた²⁹⁾。その結果、ミトコンドリア遺伝子(mtDNA)10398多型が双極性障害と関連することを見出した³⁰⁾。McMahonらのグループも、同じ関連を指摘している⁴⁴⁾。筆者らはこの多型により細胞内カルシウム濃度が異なることを見出した²⁸⁾。

このように、双極性障害との関連が複数の研究で指摘されてはいるものの、いずれも否定的な結果もあり、一貫して関連がみられた遺伝子は1つもない上、オッズ比もメタ分析では1.2程度と、大きなものではなく、出版バイアスであることが否定できないようなレベルである。

最近では、世界の研究者の関心は、連鎖解析から、

連鎖部位における候補遺伝子の解析に移りつつある。TaqMan 法など、高速・大量の遺伝子型判定が可能になったことに伴い、候補遺伝子周辺の、主としてイントロンの多型の遺伝子型を多数調べ、そのハプロタイプと疾患の関連を調べる方法が主流となった。

その結果、多くの陽性所見が報告され、次々と双極性障害関連遺伝子が同定されている、と見えなくもなく、楽観論が支配しているのが現状である。

しかしながらこの方法の問題点は、実際に機能的変化を起こしている遺伝子多型を同定することは、最後までできないという点である。そのため、ハプロタイプが有意に関連する、との所見が報告されても、意味のある多型はなかなか同定できない現状にある。また、特定のハプロタイプとの関連が複数の研究で確認された、という場合でも、遺伝子の中の関連している部分が異なっていたり、関連しているハプロタイプが異なっていたりする場合が多く、これを再現されたと考えてよいかどうか、難しいところである。

比較的最近見出された候補遺伝子としては、脳由来神経栄養因子 (BDNF) の Val66Met 多型がある。これは 76 個の候補遺伝子から 90 個多型を拾い、網羅的に関連研究を行った研究⁶⁵⁾と、BDNF を候補遺伝子として調べた研究⁵¹⁾で、ほぼ同時に報告された。その後、この Val66Met 多型が、BDNF の放出能に影響を与える機能的多型であり、この多型により記憶や前頭葉機能が異なることが報告されて、注目された。しかし、これに関しても、その後日本人⁴⁹⁾、中国人¹⁹⁾では否定的な報告もなされている。

その他、統合失調症との関連の報告が先行した G72 についても、双極性障害との関連が報告され¹⁸⁾その後、支持する研究が報告されている^{2,12,61)}。G72 と同じ領域には、アンチセンス RNA と思われる G30 も存在する。G72 は、D アミノ酸酸化酵素と相互作用し、D-セリンの代謝に関与すると考えられている。しかしながら、機能的変化を来す多型は、未だ報告されていない。

その他、機能的変化は見出されていないものの、2 つ以上の人種の関連研究で有意な関連が示された遺伝子として、イノシトールモノフォスファターゼ 2 (IMPA2)^{64,75)}、GABA 受容体 $\alpha 1$ サブユニット (GABRA1)、セロトニン 4 受容体⁵³⁾、complex I サブユニット NDUFV2^{74,78)} などがある。

また、方法論の進歩とともに、今後は、連鎖解析に代わり、全ゲノム関連解析も多く行われると予想され、既にそうした報告も出始めている。

V. DNA マイクロアレイからのアプローチ

Kelsoe らのグループは、アンフェタミン投与後に発現量に変化する遺伝子として、GRK3 (G-protein coupled receptor kinase 3) を同定した⁵²⁾。その関連研究を行ったところ、双極性障害と関連していることが見出された⁴⁾。しかしながら、関連したハプロタイプのプロモーターアッセイでは有意なプロモーター活性の変化は見られず、機能的多型は未だ見出されていない。

双極性障害患者における死後脳の DNA マイクロアレイ研究では、多数の患者の RNA を混ぜて解析した結果、TGF- $\beta 1$ などが見出されたとする報告⁸⁾や、Serial analysis of gene expression (SAGE) 法で、NF κ B の増加が見出されたとする報告⁶⁸⁾、統合失調症患者の死後脳における DNA マイクロアレイでみられたニューロペプチド Y の減少が双極性障害でもみられた、との報告³⁷⁾があった。

筆者らは、スタンレー財団脳バンクの死後脳サンプルを用いて、双極性障害患者 11 名を含む 50 名で DNA マイクロアレイ分析を行った²²⁾。その結果、双極性障害で発現低下がみられる遺伝子には、受容体、チャネル、トランスポーターなどが多く、増加している遺伝子はシャペロンやストレス蛋白が多いことがわかった。死後脳で発現変化がみられた遺伝子を見てみると、Ca²⁺ シグナリングに関係するものが多かった (GRIK1, HTR2C, CACNA1A, GRM1 など)。

死後脳で変化がみられた遺伝子のうち、LIM と HSPF1 については、培養リンパ芽球でも発現量差異がみられたことから、遺伝子レベルでの関連が存在する可能性が考えられた²¹⁾。LIM は、N 型 Ca²⁺ チャネルと PKC をつなぐアダプター様分子で、PKC によりリン酸化を受ける。これについては、現在遺伝子解析を行っているところである。一方、HSPF1 は、ミトコンドリアからの蛋白輸送を行う分子シャペロンである。これは、死後脳、リンパ球ともに発現量が増加しており、ミトコンドリア機能障害により二次的に変化している可能性も考えられ、現在検討中である。

リチウム反応性双極性障害患者の培養リンパ芽球における DNA マイクロアレイでは、患者のみでリチウムにより低下し、健常者ではリチウムにより変化せず、患者で健常者より発現量の高い遺伝子として、アドレナリン $\alpha 1B$ 受容体が同定された⁶⁷⁾。

筆者らは、一卵性双生児不一致例のリンパ芽球を用いて遺伝子発現解析を行った。その結果、XBP1 および GRP78 という 2 つの小胞体 (ER) ストレス関連遺伝子の発現が、共通して低下していることを見出した²⁵⁾。

症例対照研究でも双極性障害患者のリンパ芽球では、小胞体ストレス反応が低下していた。XBP1 遺伝子上流の多型がこの反応を変え、この多型と双極性障害が関連していたことから、双極性障害における ER ストレス反応障害の少なくとも一部は、XBP1 多型によると考えられた。GRP78 との関連に関しても、検討中である。この ER ストレス反応の低下は、気分安定薬のうちバルプロ酸のみによって改善することから、XBP1 の多型が治療反応性予測に有用ではないかと期待される。また、XBP1 は 22q12 という双極性障害と統合失調症の共通の連鎖部位にあり、既に他のグループと筆者らにより、統合失調症との関連が報告されている^{11,24)}。

最近、Konradi らは、双極性障害患者の死後脳において遺伝子発現解析を行い、ミトコンドリア関連遺伝子の発現が全体的に顕著に低下していることを報告し、筆者らのミトコンドリア仮説に合致する、と報告している³⁶⁾。しかしながら、この結果が薬剤や死後脳の品質に影響されていないかどうかについての検討は十分行われておらず、今後の検討が待たれる。

Bahn らのグループは、統合失調症の網羅的遺伝子発現解析から、オリゴデンドロサイト関連遺伝子の低下を見出した⁷²⁾。この変化は、Hakak ら⁷⁹⁾、筆者らの報告²²⁾とも一致する。彼らは、双極性障害でもこれらの遺伝子が低下していることを報告しており、双極性障害においてもオリゴデンドロサイト系の異常が疑われている。

Nakatani らは、うつ病の最も妥当なモデル動物と考えられる学習性無力モデルを用いて、大脳皮質、海馬の2部位で遺伝子発現解析を行った⁵⁰⁾。その結果、大脳皮質において、セロトニン 2A 受容体や IP3 受容体など、双極性障害との関連が検討されてきた遺伝子の発現低下を見出した。その中に、LIMK1 という、前述の LIM と同じ LIM ドメインを持つ蛋白質の遺伝子が見出されたことは、注目に値すると思われる。また、両部位で変化のみられた遺伝子は、唯一、NDUFV2 のみであった。動物実験では、前述のような投薬や死戦期変化などの影響を受けないことから、その中でミトコンドリア関連遺伝子が見出されたことは注目に値する。筆者らは、この遺伝子が双極性障害の連鎖部位である 18p11 に存在することから、遺伝子解析を行ってきたが、既に日本人で関連を見出した⁷⁴⁾。その後、双極性障害と関連するハプロタイプがプロモーター活性に影響すること、日本人、米国人で、同じハプロタイプと同方向の関連がみられることから、双極性障害の遺伝的危険因子である可能性が強まっている⁷⁸⁾。

VI. 統合失調症との接点

双極性障害と統合失調症が遺伝的危険因子を共有している可能性が注目されている。連鎖解析では、両者で共通の部位に連鎖が見出されている。こうした部位としては、1q, 10q, 13q11, 18p11, 22q11 などがある⁷⁾。精神病症状を伴う双極性障害で、13q や 22q との連鎖がみられるという報告⁵⁶⁾も、これに一致している。しかしながら、詳細なメタ分析が統合失調症についても行われた結果では、双極性障害とのオーバーラップがほとんどなかった⁴⁰⁾。

一方、関連研究でも、同じ遺伝子で統合失調症、双極性障害の両者との関連が報告されている遺伝子は少なくなく、G72¹⁸⁾、GRIN2A²⁰⁾、AKT1⁷³⁾、IMPA2^{64,75)}、XBP1²⁵⁾などがある。これらのうち、GRIN2A は NMDA 受容体 2A サブユニットであり、前述の G72 とあわせ、グルタミン酸関連の遺伝子であることが注目される。他にも、GRIN1 (NMDA 受容体サブユニット 1) との関連も報告されており⁴⁸⁾、気分安定薬が AMPA 型グルタミン酸受容体のトラフィックに影響するという報告¹⁴⁾があることや、筆者らの死後脳における遺伝子発現でも GRIK1 (カイニン酸型グルタミン酸受容体) や GRM1 (代謝型グルタミン酸受容体) の低下が見出されていること²²⁾とあわせて、これまでもつばら統合失調症の病因仮説として検討されてきたグルタミン酸系の障害についても、さらなる検討が必要と考えられる。

一卵性双生児で、一方が統合失調症、他方が双極性障害、というケースも報告されている¹⁰⁾。脳画像や精神生理学、神経心理学などの領域でも、両者に共通の所見がみられる場合が少なくない(脳室拡大、D2 受容体の増加、D1 受容体の低下、側頭極および前部帯状回など大脳辺縁系の体積減少など)⁷⁷⁾。また、最近では、遺伝子発現解析研究でも、共通の所見として、ミトコンドリア関連遺伝子およびオリゴデンドロサイト関連遺伝子の発現低下などが報告されている⁷²⁾。これらの事実は、双極性障害と統合失調症が共通の分子病理学的基盤を持つことを示すのかも知れない。

VII. エピジェネティクス

遺伝子多型との関連研究で、なかなか一貫して大きな影響を持つ遺伝子が見出されないことから、双極性障害の遺伝学は従来の考え方の枠組みだけでは解明できないのでは、という考え方もある。

その根拠の1つは、parent-of-origin effect (起源親の性の効果、POE) である。これは、父方から遺伝した

場合と母方から遺伝した場合とで、子供の発症率や表現型(重症度)などが異なる現象である³²⁾。双極性障害では、18番との連鎖が父方からの遺伝に限り認められるなどのPOEが報告されている³⁸⁾。この現象は、ゲノムインプリンティングに関わる遺伝子との連鎖においてみられる現象であり、18番染色体上のインプリンティングを受ける遺伝子の探索が行われている。ゲノムインプリンティングは、父由来、または母由来のどちらかのアリルのみがDNAメチル化を受け、発現しなくなっている現象で、インプリンティングを受ける遺伝子の多くは発達に関わるものであるが、母性行動に関与する遺伝子もあり⁴¹⁾、行動異常との関連にも注目される。躁状態に奏効するバルプロ酸がヒストン脱アセチル化阻害薬であり、ヒストンの変化を介してDNAメチル化を低下させることや、逆にDNAメチル化反応におけるメチル基の供与体であるS-アデノシルメチオニンが、双極性障害のうつ状態に特異的に奏効することも、DNAメチル化が双極性障害の病因に関わっている可能性に矛盾しない⁴⁾。こうしたエピジェネティクスの観点からの研究はまだまだ少なく、さらなる検討が必要であろう。

VIII. 他疾患との連鎖

慢性進行性外筋筋麻痺(CPEO)は、mtDNA多重欠失により、眼瞼下垂などの症状を呈する比較的軽症で成人発症型のミトコンドリア病であるが、常染色体優性遺伝する病系でうつ病を伴う場合があることが、以前より報告されていた⁶⁹⁾。ここ数年で、この疾患の原因遺伝子が3つ同定されたが、このうちANT1変異による家系で、罹患者全員が双極性障害を併発していたと報告されている⁶³⁾。他の2つ、ポリメラーゼ γ ⁴³⁾、Twinkle^{66,69)}でも双極性障害、うつ病を持つ家系が報告されている。常染色体劣性遺伝し、難聴、糖尿病などを呈する疾患、Wolfram病もmtDNA多重欠失をきたす疾患の1つであるが⁵⁵⁾、Wolfram病は罹患者において双極性障害やうつ病が多いのみならず⁷¹⁾、キャリアでもうつ病や自殺が多いとされている⁷⁰⁾。これらのことからmtDNA多重欠失が双極性障害の原因の1つである可能性が考えられる。筆者らは双極性障害患者の白血球において、一部の患者でmtDNAの4977bp欠失が増加していること³³⁾、および死後脳でこの欠失が有意に増加していること³¹⁾を見出した。

双極性障害との連鎖が報告されてきた疾患としては他にDarier病がある。その原因遺伝子ATP2A2が小胞体膜上のCa-ATPaseをコードしていることから、双極性障害の病態との関連が注目されている⁶⁰⁾。

IX. 染色体異常との関連

1番染色体と11番染色体の転座と、うつ病、統合失調症、双極性障害が連鎖する家系より同定されたDISC1については⁴⁷⁾、統合失調症の項で述べられると思われるので割愛するが、最近神経突起成長における役割や、ミトコンドリアへの局在²³⁾が報告されており、統合失調症と気分障害の共通の分子基盤である可能性が考えられる。

染色体均衡転座t(9;11)(p24;q23)と気分障害(双極性障害5名および反復性うつ病1名)が連鎖する家系で、切断点11q23からクローニングした遺伝子DIBD1が、N-グリコシル化に関わるmannosyltransferaseであったとの興味深い報告もある⁶⁾。DIBD1は脳に発現しており、よく保存されたアミノ酸の置換を引き起こすV289I多型と双極性障害の関連を調べたところ、関連はなかったが、イントロンの多型とは弱い連鎖がみられたとのことであり、さらなる検討が必要と思われる。

おわりに

以上、双極性障害における分子遺伝学的研究の現状を概説した。最近、精神疾患の研究者人口は増加の方向にあり、この勢いで研究が進めば、近いうちに双極性障害の全貌がわかるのではないかと期待したいところである。

文献

- 1) Abdolmaleky HM, Smith CL, Faraone SV, Shafa R, Stone W, Glatt SJ, Tsuang MT: Methyloomics in psychiatry: Modulation of gene-environment interactions may be through DNA methylation. *Am J Med Genet* 127B: 51-59, 2004
- 2) Addington AM, Gornick M, Sporn AL, Gogtay N, Greenstein D, Lenane M, Gochman P, Baker N, Balkissoon R, Vakkalanka RK, Weinberger DR, Straub RE, Rapoport JL: Polymorphisms in the 13q33.2 gene G72/G30 are associated with childhood-onset schizophrenia and psychosis not otherwise specified. *Biol Psychiatry* 55: 976-980, 2004
- 3) Badner JA, Gershon ES: Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 7: 405-411, 2002
- 4) Barrett TB, Hauger RL, Kennedy JL, Sadovnick AD, Remick RA, Keck PE, McElroy SL, Alexander M, Shaw SH, Kelsoe JR: Evidence that a single nucleotide polymorphism in the promoter of the G protein receptor kinase 3 gene is associated with bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 8: 546-557, 2003
- 5) Barrientos A, Volpini V, Casademont J, Genis D,

- Manzanares JM, Ferrer J, Corral J, Cardellach F, Urbano-Marquez A, Estivill X, Nunes V : A nuclear defect in the 4p16 region predisposes to multiple mitochondrial DNA deletions in families with Wolfram syndrome. *J Clin Invest* 97 : 1570-1576, 1996
- 6) Baysal BE, Willett-Brozick JE, Badner JA, Corona W, Ferrell RE, Nimgaonkar VL, Detera-Wadleigh SD : A mannosyltransferase gene at 11q23 is disrupted by a translocation breakpoint that co-segregates with bipolar affective disorder in a small family. *Neurogenetics* 4 : 43-53, 2002
 - 7) Berrettini W : Evidence for shared susceptibility in bipolar disorder and schizophrenia. *Am J Med Genet* 123C : 59-64, 2003
 - 8) Bezchlibnyk YB, Wang JF, McQueen GM, Young LT : Gene expression differences in bipolar disorder revealed by cDNA array analysis of post-mortem frontal cortex. *J Neurochem* 79 : 826-834, 2001
 - 9) Cadoret RJ : Evidence for genetic inheritance of primary affective disorder in adoptees. *Am J Psychiatry* 135 : 463-466, 1978
 - 10) Cardno AG, Rijdsdijk FV, Sham PC, Murray RM, McGuffin P : A twin study of genetic relationships between psychotic symptoms. *Am J Psychiatry* 159 : 539-545, 2002
 - 11) Chen W, Duan S, Zhou J, Sun Y, Zheng Y, Gu N, Feng G, He L : A case-control study provides evidence of association for a functional polymorphism-197C/G in XBP1 to schizophrenia and suggests a sex-dependent effect. *Biochem Biophys Res Commun* 319 : 866-870, 2004
 - 12) Chen YS, Akula N, Detera-Wadleigh SD, Schulze TG, Thomas J, Potash JB, DePaulo JR, McInnis MG, Cox NJ, McMahon FJ : Findings in an independent sample support an association between bipolar affective disorder and the G72/G30 locus on chromosome 13q33. *Mol Psychiatry* 9 : 87-92 ; image 85, 2004
 - 13) Collier DA, Arranz MJ, Sham P, Battersby S, Vallada H, Gill P, Aitchison KJ, Sodhi M, Li T, Roberts GW, Smith B, Morton J, Murray RM, Smith D, Kirov G : The serotonin transporter is a potential susceptibility factor for bipolar affective disorder. *Neuroreport* 7 : 1675-1679, 1996
 - 14) Du J, Gray NA, Falke C, Yuan P, Szabo S, Manji HK : Structurally dissimilar antimanic agents modulate synaptic plasticity by regulating AMPA glutamate receptor subunit GluR1 synaptic expression. *Ann N Y Acad Sci* 1003 : 378-380, 2003
 - 15) Egeland JA, Gerhard DS, Pauls DL, Sussex JN, Kidd KK, Allen CR, Hostetter AM, Housman DE : Bipolar affective disorders linked to DNA markers on chromosome 11. *Nature* 325 : 783-787, 1987
 - 16) Furlong RA, Ho L, Walsh C, Rubinsztein JS, Jain S, Paykel ES, Easton DF, Rubinsztein DC : Analysis and meta-analysis of two serotonin transporter gene polymorphisms in bipolar and unipolar affective disorders. *Am J Med Genet* 81 : 58-63, 1998
 - 17) Goodwin FK, Jamison KR : *Manic-Depressive Illness*. Oxford University Press, New York, 1990
 - 18) Hattori E, Liu C, Badner JA, Bonner TI, Christian SL, Maheshwari M, Detera-Wadleigh SD, Gibbs RA, Gershon ES : Polymorphisms at the G72/G30 gene locus, on 13q33, are associated with bipolar disorder in two independent pedigree series. *Am J Hum Genet* 72 : 1131-1140, 2003
 - 19) Hong CJ, Huo SJ, Yen FC, Tung CL, Pan GM, Tsai SJ : Association study of a brain-derived neurotrophic-factor genetic polymorphism and mood disorders, age of onset and suicidal behavior. *Neuropsychobiology* 48 : 186-189, 2003
 - 20) Itokawa M, Yamada K, Iwayama-Shigeno Y, Ishitsuka Y, Detera-Wadleigh S, Yoshikawa T : Genetic analysis of a functional GRIN2A promoter (GT)_n repeat in bipolar disorder pedigrees in humans. *Neurosci Lett* 345 : 53-56, 2003
 - 21) Iwamoto K, Bundo M, Washizuka S, Kakiuchi C, Kato T : Expression of HSPF1 and L1M in the lymphoblastoid cells derived from patients with bipolar disorder and schizophrenia. *J Hum Genet* 49 : 227-231, 2004
 - 22) Iwamoto K, Kakiuchi C, Bundo M, Ikeda K, Kato T : Molecular characterization of bipolar disorder by comparing gene expression profiles of postmortem brains of major mental disorders. *Mol Psychiatry* 9 : 406-416, 2004
 - 23) James R, Adams RR, Christie S, Buchanan SR, Porteous DJ, Millar JK : Disrupted in schizophrenia 1 (DISC1) is a multicompartimentalized protein that predominantly localizes to mitochondria. *Mol Cell Neurosci* 26 : 112-122, 2004
 - 24) Kakiuchi C, Ishiwata M, Umekage T, Tochigi M, Kohda K, Sasaki T, Kato T : Association of the XBP1-116C/G polymorphism with schizophrenia in the Japanese population. *Psychiatry Clin Neurosci* 58 : 438-440, 2004
 - 25) Kakiuchi C, Iwamoto K, Ishiwata M, Bundo M, Kasahara T, Kusumi I, Tsujita T, Okazaki Y, Nanko S, Kunugi H, Sasaki T, Kato T : Impaired feedback regulation of XBP1 as a genetic risk factor for bipolar disorder. *Nat Genet* 35 : 171-175, 2003
 - 26) Kato T : Molecular genetics of bipolar disorder. *Neurosci Res* 40 : 105-113, 2001
 - 27) Kato T, Inubushi T, Kato N : Magnetic resonance spectroscopy in affective disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 10 : 133-147, 1998
 - 28) Kato T, Ishiwata M, Mori K, Washizuka S, Tajima O, Akiyama T, Kato N : Mechanisms of altered Ca²⁺ signaling in transformed lymphoblastoid cells from patients with bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 6 : 379-389, 2003
 - 29) Kato T, Kato N : Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2 : 180-190, 2000
 - 30) Kato T, Kunugi H, Nanko S, Kato N : Mitochondrial DNA polymorphisms in bipolar disorder. *J Affect Disord* 62 : 151-164, 2001

- 31) Kato T, Stine OC, McMahon FJ, Crowe RR : Increased levels of a mitochondrial DNA deletion in the brain of patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 42 : 871-875, 1997
- 32) Kato T, Winokur G, Coryell W, Keller MB, Endicott J, Rice J : Parent-of-origin effect in transmission of bipolar disorder. *Am J Med Genet* 67 : 546-550, 1996
- 33) Kato T, Winokur G, McMahon FJ, DePaulo JR, Crowe RR : Quantitative analysis of leukocyte mitochondrial DNA deletion in affective disorders. *Biol Psychiatry* 42 : 311-316, 1997
- 34) Kelsoe JR, Ginns EI, Egeland JA, Gerhard DS, Goldstein AM, Bale SJ, Pauls DL, Long RT, Kidd KK, Conte G, et al : Re-evaluation of the linkage relationship between chromosome 11p loci and the gene for bipolar affective disorder in the Old Order Amish. *Nature* 342 : 238-243, 1989
- 35) Kirov G, Murphy KC, Arranz MJ, Jones I, McCandles F, Kunugi H, Murray RM, McGuffin P, Collier DA, Owen MJ, Craddock N : Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene associated with rapid cycling bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 3 : 342-345, 1998
- 36) Konradi C, Eaton M, MacDonald ML, Walsh J, Benes FM, Heckers S : Molecular evidence for mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 61 : 300-308, 2004
- 37) Kuromitsu J, Yokoi A, Kawai T, Nagasu T, Aizawa T, Haga S, Ikeda K : Reduced neuropeptide Y mRNA levels in the frontal cortex of people with schizophrenia and bipolar disorder. *Gene Expr Patterns* 1 : 17-21, 2001
- 38) Lambert D, Gill M : Evaluation of parent-of-origin effect in bipolar affective disorder relating to susceptibility loci on chromosome 18. *Bipolar Disord* 4 Suppl 1 : 31-32, 2002
- 39) Lerer B, Macciardi F, Segman RH, Adolfsson R, Blackwood D, Blairy S, Del Favero J, Dikeos DG, Kaneva R, Lilli R, Massat I, Milanova V, Muir W, Noethen M, Oruc L, Petrova T, Papadimitriou GN, Rietschel M, Serretti A, Souery D, Van Gestel S, Van Broeckhoven C, Mendlewicz J : Variability of 5-HT_{2C} receptor cys23ser polymorphism among European populations and vulnerability to affective disorder. *Mol Psychiatry* 6 : 579-585, 2001
- 40) Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, DeLisi LE, Straub RE, Hovatta I, Williams NM, Schwab SG, Pulver AE, Faraone SV, Brzustowicz LM, Kaufmann CA, Garver DL, Gurling HM, Lindholm E, Coon H, Moises HW, Byerley W, Shaw SH, Mesen A, Sherrington R, O'Neill FA, Walsh D, Kendler KS, Ekelund J, Paunio T, Lonnqvist J, Peltonen L, O'Donovan MC, Owen MJ, Wildenauer DB, Maier W, Nestadt G, Blouin JL, Antonarakis SE, Mowry BJ, Silverman JM, Crowe RR, Cloninger CR, Tsuang MT, Malaspina D, Harkavy-Friedman JM, Svrakic DM, Bassett AS, Holcomb J, Kalsi G, McQuillin A, Brynjolfsson J, Sigmundsson T, Petursson H, Jazin E, Zoega T, Helgason T : Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II : Schizophrenia. *Am J Hum Genet* 73 : 34-48, 2003
- 41) Li L, Keverne EB, Aparicio SA, Ishino F, Barton SC, Surani MA : Regulation of maternal behavior and offspring growth by paternally expressed Peg3. *Science* 284 : 330-333, 1999
- 42) Lim LC, Powell J, Sham P, Castle D, Hunt N, Murray R, Gill M : Evidence for a genetic association between alleles of monoamine oxidase A gene and bipolar affective disorder. *Am J Med Genet* 60 : 325-331, 1995
- 43) Mancuso M, Filosto M, Bellan M, Liguori R, Montagna P, Baruzzi A, DiMauro S, Carelli V : POLG mutations causing ophthalmoplegia, sensorimotor polyneuropathy, ataxia, and deafness. *Neurology* 62 : 316-318, 2004
- 44) McMahon FJ, Chen YS, Patel S, Kokoszka J, Brown MD, Torroni A, DePaulo JR, Wallace DC : Mitochondrial DNA sequence diversity in bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry* 157 : 1058-1064, 2000
- 45) McMahon FJ, Stine OC, Meyers DA, Simpson SG, DePaulo JR : Patterns of maternal transmission in bipolar affective disorder. *Am J Hum Genet* 56 : 1277-1286, 1995
- 46) Mendlewicz J, Rainer JD : Adoption study supporting genetic transmission in manic-depressive illness. *Nature* 268 : 327-329, 1977
- 47) Millar JK, Wilson-Annan JC, Anderson S, Christie S, Taylor MS, Semple CA, Devon RS, Clair DM, Muir WJ, Blackwood DH, Porteous DJ : Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia. *Hum Mol Genet* 9 : 1415-1423, 2000
- 48) Mundo E, Tharmalingam S, Neves-Pereira M, Dalton EJ, Macciardi F, Parikh SV, Bolonna A, Kerwin RW, Arranz MJ, Makoff AJ, Kennedy JL : Evidence that the N-methyl-D-aspartate subunit 1 receptor gene (GRIN1) confers susceptibility to bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 8 : 241-245, 2003
- 49) Nakata K, Ujike H, Sakai A, Uchida N, Nomura A, Imamura T, Katsu T, Tanaka Y, Hamamura T, Kuroda S : Association study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene with bipolar disorder. *Neurosci Lett* 337 : 17-20, 2003
- 50) Nakatani N, Aburatani H, Nishimura K, Semba J, Yoshikawa T : Comprehensive expression analysis of a rat depression model. *Pharmacogenomics* 4 : 114-126, 2004
- 51) Neves-Pereira M, Mundo E, Muglia P, King N, Macciardi F, Kennedy JL : The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder : evidence from a family-based association study. *Am J Hum Genet* 71 : 651-655, 2002
- 52) Niculescu AB, Kelsoe JR : Convergent functional genomics : application to bipolar disorder. *Ann Med* 33 : 263-271, 2001
- 53) Ohtsuki T, Ishiguro H, Detera-Wadleigh SD, Toyota T, Shimizu H, Yamada K, Yoshitsugu K, Hattori E, Yoshikawa T, Arinami T : Association between serotonin 4 receptor gene polymorphisms and bipolar disorder in

- Japanese case-control samples and the NIMH Genetics Initiative Bipolar Pedigrees. *Mol Psychiatry* 7 : 954-961, 2002
- 54) Oruc L, Verheyen GR, Furac I, Jakovljevic M, Ivezic S, Raeymaekers P, Van Broeckhoven C : Association analysis of the 5-HT_{2C} receptor and 5-HT transporter genes in bipolar disorder. *Am J Med Genet* 74 : 504-506, 1997
- 55) Papolos DF, Veit S, Faedda GL, Saito T, Lachman HM : Ultra-ultra rapid cycling bipolar disorder is associated with the low activity catecholamine-O-methyltransferase allele. *Mol Psychiatry* 3 : 346-349, 1998
- 56) Potash JB, Zandi PP, Willour VL, Lan TH, Huo Y, Avramopoulos D, Shugart YY, MacKinnon DF, Simpson SG, McMahon FJ, DePaulo JR Jr, McInnis MG : Suggestive linkage to chromosomal regions 13q31 and 22q12 in families with psychotic bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 160 : 680-686, 2003
- 57) Preisig M, Bellivier F, Fenton BT, Baud P, Berney A, Courtet P, Hardy P, Golaz J, Leboyer M, Mallet J, Matthey ML, Mouthon D, Neidhart E, Nosten-Bertrand M, Stadelmann-Dubuis E, Guimon J, Ferrero F, Buresi C, Malafosse A : Association between bipolar disorder and monoamine oxidase A gene polymorphisms : results of a multicenter study. *Am J Psychiatry* 157 : 948-955, 2000
- 58) Risch N, Botstein D : A manic depressive history. *Nat Genet* 12 : 351-353, 1996
- 59) Rubinsztein DC, Leggo J, Goodburn S, Walsh C, Jain S, Paykel ES : Genetic association between monoamine oxidase A microsatellite and RFLP alleles and bipolar affective disorder : analysis and meta-analysis. *Hum Mol Genet* 5 : 779-782, 1996
- 60) Sakuntabhai A, Ruiz-Perez V, Carter S, Jacobsen N, Burge S, Monk S, Smith M, Munro CS, O'Donovan M, Craddock N, Kucherlapati R, Rees JL, Owen M, Lathrop GM, Monaco AP, Strachan T, Hovnanian A : Mutations in ATP2A2, encoding a Ca²⁺ pump, cause Darier disease. *Nat Genet* 21 : 271-277, 1999
- 61) Schumacher J, Jamra RA, Freudenberg J, Becker T, Ohlraun S, Otte AC, Tullius M, Kovalenko S, Bogaert AV, Maier W, Rietschel M, Propping P, Nothen MM, Cichon S : Examination of G72 and D-amino-acid oxidase as genetic risk factors for schizophrenia and bipolar affective disorder. *Mol Psychiatry* 9 : 203-207, 2004
- 62) Segurado R, Detera-Wadleigh SD, Levinson DF, Lewis CM, Gill M, Nurnberger JI Jr, Craddock N, DePaulo JR, Baron M, Gershon ES, Ekholm J, Cichon S, Turecki G, Claes S, Kelsoe JR, Schofield PR, Badenhop RF, Morissette J, Coon H, Blackwood D, McInnes LA, Foroud T, Edenberg HJ, Reich T, Rice JP, Goate A, McInnis MG, McMahon FJ, Badner JA, Goldin LR, Bennett P, Willour VL, Zandi PP, Liu J, Gilliam C, Joo SH, Berrettini WH, Yoshikawa T, Peltonen L, Lonnqvist J, Nothen MM, Schumacher J, Windemuth C, Rietschel M, Propping P, Maier W, Alda M, Grof P, Rouleau GA, Del-Favero J, Van Broeckhoven C, Mendlewicz J, Adolfsson R, Spence MA, Luebbert H, Adams LJ, Donald JA, Mitchell PB, Barden N, Shink E, Byerley W, Muir W, Visscher PM, Macgregor S, Gurling H, Kalsi G, McQuillin A, Escamilla MA, Reus VI, Leon P, Freimer NB, Ewald H, Kruse TA, Mors O, Radhakrishna U, Blouin JL, Antonarakis SE, Akarsu N : Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part III : Bipolar disorder. *Am J Hum Genet* 73 : 49-62, 2003
- 63) Siciliano G, Tessa A, Petrini S, Mancuso M, Bruno C, Grieco GS, Malandrini A, DeFlorio L, Martini B, Federico A, Nappi G, Santorelli FM, Murri L : Autosomal dominant external ophthalmoplegia and bipolar affective disorder associated with a mutation in the ANTI1 gene. *Neuromuscul Disord* 13 : 162-165, 2003
- 64) Sjholt G, Ebstein RP, Lie RT, Berle JO, Mallet J, Deleuze JF, Levinson DF, Laurent C, Mujahed M, Bannoura I, Murad I, Molven A, Steen VM : Examination of IMPA1 and IMPA2 genes in manic-depressive patients : association between IMPA2 promoter polymorphisms and bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 9 : 621-629, 2004
- 65) Sklar P, Gabriel SB, McInnis MG, Bennett P, Lim YM, Tsan G, Schaffner S, Kirov G, Jones I, Owen M, Craddock N, DePaulo JR, Lander ES : Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder : BDNF is a potential risk locus. *Brain-derived neurotrophic factor. Mol Psychiatry* 7 : 579-593, 2002
- 66) Spelbrink JN, Li FY, Tiranti V, Nikali K, Yuan QP, Tariq M, Wanrooij S, Garrido N, Comi G, Morandi L, Santoro L, Toscano A, Fabrizi GM, Somer H, Croxson R, Beeson D, Poulton J, Suomalainen A, Jacobs HT, Zeviani M, Larsson C : Human mitochondrial DNA deletions associated with mutations in the gene encoding Twinkle, a phage T7 gene 4-like protein localized in mitochondria. *Nat Genet* 28 : 223-231, 2001
- 67) Sun X, Young LT, Wang JF, Grof P, Turecki G, Rouleau GA, Alda M : Identification of lithium-regulated genes in cultured lymphoblasts of lithium responsive subjects with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 29 : 799-804, 2004
- 68) Sun Y, Zhang L, Johnston NL, Torrey EF, Yolken RH : Serial analysis of gene expression in the frontal cortex of patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry Suppl* 41 : s137-s141, 2001
- 69) Suomalainen A, Majander A, Wallin M, Setälä K, Kontula K, Leinonen H, Salmi T, Paetau A, Haltia M, Valanne L, Lonnqvist J, Peltonen L, Somer H : Autosomal dominant progressive external ophthalmoplegia with multiple deletions of mtDNA : clinical, biochemical, and molecular genetic features of the 10q-linked disease. *Neurology* 48 : 1244-1253, 1997
- 70) Swift RG, Polymeropoulos MH, Torres R, Swift M : Predisposition of Wolfram syndrome heterozygotes to psychiatric illness. *Mol Psychiatry* 3 : 86-91, 1998

- 71) Swift RG, Sadler DB, Swift M : Psychiatric findings in Wolfram syndrome homozygotes. *Lancet* 336 : 667-669, 1990
- 72) Tkachev D, Mimmack ML, Ryan MM, Wayland M, Freeman T, Jones PB, Starkey M, Webster MJ, Yolken RH, Bahn S : Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet* 362 : 798-805, 2003
- 73) Toyota T, Yamada K, Detera-Wadleigh SD, Yoshikawa T : Analysis of a cluster of polymorphisms in AKT1 gene in bipolar pedigrees : a family-based association study. *Neurosci Lett* 339 : 5-8, 2003
- 74) Washizuka S, Kakiuchi C, Mori K, Kunugi H, Tajima O, Akiyama T, Nanko S, Kato T : Association of mitochondrial complex I subunit gene NDUFV2 at 18p11 with bipolar disorder. *Am J Med Genet* 120B : 72-78, 2003
- 75) Yoshikawa T, Padigaru M, Karkera JD, Sharma M, Berrettini WH, Esterling LE, Detera-Wadleigh SD : Genomic structure and novel variants of myo-inositol monophosphatase 2 (IMPA2). *Mol Psychiatry* 5 : 165-171, 2000
- 76) 加藤忠史 : 双極性障害—躁うつ病の分子病理と治療戦略. 医学書院, 東京, 1999
- 77) 加藤忠史 : 分裂感情障害および精神病像を伴う双極性障害における脳画像—その診断学的意義. *精神医学* 40 : 141-146, 1998
- 78) Washizuka S, Iwamoto K, Kazuno A, Kakiuchi C, Mori K, Kametani M, Yamada K, Kunugi H, Tajima O, Akiyama T, Nanko S, Yoshikawa T, Kato T : Association of mitochondrial complex I subunit gene NDUFV2 at 18p11 with bipolar disorder in Japanese and the NIMH pedigrees. *Biol Psychiatry* (in press)
- 79) Hakak Y, Walker JR, Li C, Wong WH, Davis KL, Buxbaum JD, Haroutunian V, Fienberg AA : Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 98 : 4746-4751, 2001

Abstract

Molecular genetics of bipolar disorder

Tadafumi Kato

from

*Laboratory for Molecular Dynamics of Mental Disorders, RIKEN, Brain Science Institute,
2-1 Hirosawa, Wako-shi, Saitama 351-0198, Japan.*

Many linkage loci and candidate genes have been reported in molecular genetic studies of bipolar disorder. However, none of these findings have been completely replicated. Meta-analyses of linkage studies also reported conflicting results. Among recently reported candidate genes, BDNF, G72, AKT1, GRIN2A, XBP1, GRK3, HTR4, IMPA2, and GABRA1 may have some importance. Studies of possible role of genomic imprinting and candidate gene approach based on the syndromic bipolar disorder have also been performed. In addition to monoaminergic and intracellular signaling pathways, recent studies have revealed possible roles of mitochondrial dysfunction, glutamatergic dysfunction, and altered oligodendrocytes.

(Received : June 21, 2004)

Shinkei Kenkyu no Shinpo (Advances in Neurological Sciences), Vol. 48, No. 5, pp789-797, 2004.
IGAKU-SHOIN Ltd., Tokyo, Japan.

分子生物学からみたうつ病

加藤 忠史

うつ病の病態仮説

ここではうつ病、すなわち米国精神医学会の DSM-IV 基準で「Major Depression」と診断される病態について述べる。

うつ病の病態は、およそ 1) セロトニンとその情報伝達系, 2) 視床下部-下垂体-副腎皮質 (HPA) 系, 3) 神経成長因子, の 3 つの仮説に基づいて説明されている。

1) は、抗うつ薬の作用機序に基づくもので、全ての抗うつ薬が、セロトニンまたはノルアドレナリントランスポーターの取り込み阻害作用などを介して、シナプス間隙のモノアミン (セロトニン・ノルアドレナリン・ドーパミン) を増加させるという事実に基づく。他にも、モノアミン取り込み阻害作用を持つコカインやアンフェタミンの精神刺激作用、モノアミンを枯渇させるレセルピンのうつ状態惹起作用、ドーパミン/セロトニン受容体阻害薬の抗躁作用など、多くの薬理学的事実がモノアミン仮説を支持するが、うつ病患者の脳内で実際にモノアミンが変化しているという確実な証拠はない。うつ病患者における変化は、モノアミンの低下というプレシナプスの異常を想定する仮説と、それによって二次的にポストシナプスでモノアミン感受性が変化している、という仮説とがある。

2) は、うつ病患者でデキサメサゾン抑制試験で非抑制パターンが多く見られることに端を発する仮説である。ストレスに際して視床下部-下垂体-副腎皮質 (HPA) 系が賦活されるが、うつ病ではこのネガティブフィードバックが障害されていると考えられ、その原因として海馬グルココルチコイド受容体機能の低下が疑われている。

3) は、抗うつ薬によりどのような細胞内の遺伝子発現変化がおきるかという研究から、BDNF (脳由来神経成長因子) が注目されたものである。抗うつ薬によりモノアミン系が賦活されると、細胞内で cAMP が上昇し、CREB のリン酸化を介して、BDNF 遺伝子の発現が増加するが、これが抗うつ薬の最終的な作用機序と考えられたのである。ストレスで軸索・樹状突起が退縮したり神経細胞新生が減少

し、これらを抗うつ薬が改善する、という仮説は、当初は意外な仮説と思われたが、その後データが蓄積され、今では多くの研究がこの路線に基づいて行われ、データにより支持されてきている¹⁾。ただし、この仮説は、前述の経緯からみても、モノアミン仮説と相反するものではない。

うつ病の危険因子

うつ病の危険因子として、ほぼ確実と考えられていることをまとめると、表のようになる。このように多様な因子がうつ病の危険を高めることから、うつ病の原因を分子生物学的研究から明らかにするためには、統合失調症や双極性障害の場合に比して、かなり多義的な研究が必要となるといえよう。

遺伝学的研究

家族研究では、うつ病患者の第一度親族では、1.7~4.5 倍うつ病にかかりやすいとされている。一方、双生児研究では、一致率が一卵性で 23~67% と、二卵性の 14~37% より多いことから、遺伝の関与が証明されているが、遺伝因子の関与の割合を示す遺伝率は 31~42% と、双極性障害の

うつ病の原因とその病態の分子生物学的研究		
原因	特徴	分子生物学的研究
遺伝	関与はするが、双極性障害や統合失調症よりその関与は小さい	連鎖解析、候補遺伝子の関連研
性格因	ストレス脆弱性という視点でも捉えられる	性格関連遺伝子 ストレス脆弱性の遺伝的基盤
ストレス	生活上の出来事 (ライフイベント) が発症の契機となる	ストレスによる遺伝子発現変化 ストレスによるエピジェネティックな変化
身体因	脳梗塞などの身体疾患、インターフェロンなどの薬剤 依存性物質などがうつ病の危険を高める	ストレスを招く遺伝的素因 心血管系危険因子の遺伝学的研究 薬剤による遺伝子発現変化
養育の問題	不適切な養育 (虐待・無視) がうつ病の危険因子となる	母子分離による遺伝子発現変化 育児放棄・虐待の生物学的基盤

かとう ただふみ 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チームリーダー
0289-0585/04/¥500/論文/JCLS