

200500999A

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

感情障害の脳器質的発症脆弱性と
認知機能障害の神経科学的病態の解明
およびその機能修復と一次予防に関する研究
(課題番号 H17-こころ-003)

平成 17 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 18(2006) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告書

感情障害の脳器質的発症脆弱性と認知機能障害の神経科学的病態の 解明およびその機能修復と一次予防に関する研究	1
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	9
三 國 雅 彦	
2. 若年発症と高齢初発うつ病の脳画像学的解析と薬物治療反応性に 関する研究	16
渡 辺 義 文	
3. 退行期～老年期うつ病の臨床病理学的検討	19
池 田 研 二	
4. うつ病における認知障害および認知症への進展に関わる神経生物学的 基盤解明のための研究	22
新 井 平 伊	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	25
-------------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・印刷物	26
----------------------------	----

感情障害の脳器質的発症脆弱性と認知機能障害の神経科学的病態の解明および
その機能修復と一次予防に関する研究（H17-こころ-003）

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の神経科学的病態生理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。昨年まで感情障害の初発が20歳代と50歳代にピークがあることに注目し、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研究を進めるとともに、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検討してきた。その結果、感情障害の治療中に病死した方の死後脳における左前頭前野（BA9野）の皮質第二層でのみの小型神経細胞比率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増殖を伴うことがなく、神経発達期の障害が示唆される貴重な所見が得られた。今年度は双極性感情障害治療中に病死した方の脳左BA9野におけるGABA神経の垂型について免疫組織化学的に解析を進めた。カルシウム結合タンパク質を共有しているGABA神経のうちカルビンジン陽性細胞は第二層に最も多いが、カルビンジン陽性細胞数は正常対照に比して双極性感情障害では有意水準に達していないものの、減少傾向を示し、しかもその活動性の低下と関連する細胞サイズは有意に減少していた。一方、カルシトニン陽性細胞も第二層に最も多いが、正常対照に比して感情障害では有意水準には達しないものの増加傾向を示し、カルシトニン陽性細胞サイズは有意に増加していた。したがって、皮質第二層の小型神経細胞比率の減少はカルビンジン陽性細胞の数や機能の低下傾向と符合する可能性があるという、興味深い結果を得た。

また、中高年初発のうつ病（late-life depression: LLD）の病死脳の解析の結果、昨年までに前頭前野深部白質の細動脈には壁の肥厚やラクナ梗塞はないものの、マクロファージを伴う白質細動脈数の増加ならびにミクログリアの活性化を反映するIba-1陽性細胞の増加がLLD群で認められ、炎症性反応の亢進が示唆された。本年度はLLDを、脳血管性病変を伴う6例（LLD I群）と脳血管性病変を伴わない7例（LLD II群）とに分けて比較し、LLD I群では前頭前野深部白質の細動脈の動脈硬化所見、ラクナ梗塞や白質の淡明化の所見が認められた。動脈硬化所見のないLLD II群は内因性ということになるが、このII群には昨年の検討で深部白質の細動脈周囲に炎症反応が存在することが示唆されている。これらの成果からLLD I群もLLD II群も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、抗炎症剤や抗血小板薬がこの脆弱性の修復に有効である可能性を示唆している。

このように感情障害には微細ではあるが、脳器質的な異常が見出されているので、感情障害における認知機能を神経心理学的に評価することが今年度からの重要な課題となる。まだ解析を開始したばかりであるが、ウイスコンシン・カード・ソーティング試

験 (WCST) では達成カテゴリー数を表す CA が臨床的に軽度の器質的所見を有する感情障害群においてのみ入院時の HAM-D スコアとの間に有意な負の相関がみられること ($p < 0.01$)、また保続的エラーを表す PEM ($p < 0.005$) および PEN ($p < 0.01$) がやはり器質的所見を有する患者群において入院時 HAM-D スコアと有意な正の相関がみられること明らかにし、WCST の結果とうつ病の重症度との関連性が示唆されている先行研究と一致していた。

退行期初発のうつ病が脳血管性の器質因を有し、発症脆弱性や再発性、治療抵抗性と関連する可能性があることが示唆されているので、中高年初発うつ病で MRI の T2 強調画像での白質高信号陽性、T2*陰性の抗うつ薬療法抵抗性の 4 症例 (HAM-D が平均 21 点) に、抗血小板薬シロスタゾール (50~150mg) と抗うつ薬との併用療法を試みた。1 週間後で HAM-D が 14.5 点に改善し、3 週間後には 8.6 点に改善した。しかも、シロスタゾールの併用前後で SPECT 測定を実施できた 1 症例では、追加前には前頭葉を中心とした脳血流の低下が認められたが、併用後に正常化していた。

感情障害罹患の高リスク群の抽出法として末梢指標で素因的なマーカーを見出すことであるが、この点についても昨年来、感情障害に高率に見出される視床下部-下垂体-副腎皮質系の機能異常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、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、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を示唆する成績を得ている。そこで今年は GR による発現調節を受け、しかも神経可塑性や神経細胞の形態保持に対して必須の役割を果たしている細胞接着因子の mRNA の発現を感情障害のリンパ球を用いて解析した。大うつ病性障害患者群における NCAM mRNA 発現量が有意に低下していた。今後、寛解状態や第一度血縁者における NCAM 発現量変化を解析する予定である。

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 117 名の同意と協力を得て前方視的に調査し、3 ヶ月後、6 ヶ月後、12 ヶ月後に Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) で 14 点以上となった症例やその間に大うつ病エピソードや不安を伴う適応障害で精神科に受診した症例と、精神症状の発現で受診することがなく、HADS が全期間 13 点以下だった症例について前方視的に調査を実施してきた。その中でとくに同意の得られた症例につき、精神科的な半構造化面接を実施した。悪化群では大うつ病が 3 症例、適応障害が 7 症例であり、9 症例の未変化群では精神科的診断はつかなかった。悪化群では悪化前から右上前頭回 (BA6 野) の一部で FDG-PET でのグルコースの取り込みが低下し、また、両側前部帯状回 (BA25 野) と右後部帯状回のそれぞれ一部では増加していた。したがって、中高年初発のうつ病には微小な器質因子が脆弱性として存在している可能性がある。

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)
渡辺 義文 (山口大学医学部高次神経科学講座教授)
新井 平伊 (順天堂大学医学部精神医学教室教授)

研究目的、研究経過、背景

一昨年閣議決定された健康寿命延長 10 カ年計画達成の有力な戦略の一つがうつ病の早期発見と根治的治療、できれば発症予防であろうと考えて、本研究を提案した。がんや心筋梗塞、糖尿病などの生活習慣病に罹患後にうつ病が併存すると、QOL や ADL の低下を起し、まさしく健康寿命を損なうことになるからである。

うつ病はストレスがあると誰でもがなる病気ではなく、発症脆弱性をもつ人にストレスが誘因となって発症する病気である。したがって、躁うつ病などの感情障害は親族や友人の死、過労や仕事の失敗などをきっかけにして発症するばかりでなく、本来よるこばしいはずの昇進や結婚などをきっかけとしても発症することがある。しかし、感情障害の発症脆弱性の本態は全く解明されてはいない。ところで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知られている。

こころの健康科学研究事業の支援を得て昨年までに進めた研究の成果として、その発症脆弱性には微小ではあるが、脳器質的病変が存在することがわかってきた。したがって、うつ病症状は抗うつ薬で軽快するが、脆弱性が残っていると、再発しやすく、治りきるのが困難になる。その脆弱性として躁うつ病など20歳代に発症のピークのあ

る感情障害の脆弱性として、前頭前野 (BA9 野) の皮質第二層に小型神経細胞比率の低下があり、しかしグリア細胞密度の増加は認められず、神経発達期の障害が原因と考えられる。この小型神経細胞はGABA神経かグルタミン酸神経の可能性があるので、GABA神経の亜型についての検索を今年は進めた。

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、むしろ微小脳梗塞などの微細な脳血管性の器質因が感情障害の発症脆弱性を形成している可能性がある。実際、昨年までの中高年初発の感情障害死後脳の解析では前頭前野深部白質の細動脈の周囲にマクロファージやミクログリアが観察され、炎症反応が存在していた。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ものの、感情障害の発症脆弱性としての器質因の検討はほとんどなされていなかった。そこで本研究ではその本態に関する死後脳研究を一層推進した。

また、微細な脳器質的異常が見出されて来ているので、感情障害における認知機能を神経心理学的に評価することが重要となる。Post-stroke depressionのように明らかに神経症状を呈することはないが、微細な脳血管障害や神経細胞構築異常などの器質的異常を有する感情障害における認知

機能障害および認知症への移行に関する生物学的基盤を解明することは臨床的に極めて重要なことである。そこで、頭部CTにおいて年齢を考慮しても軽度以上と評価される脳萎縮や血管性の所見、または脳波にて徐波傾向や α 波のびまん性出現などの器質的脆弱性を示唆する所見を有する感情障害群と有しない群に分けて、経時的にハミルトンのうつ病評価尺度 (HAM-D) にて状態評価を行い、HAM-D が 7 点以下となった状態で寛解と評価し、以後 Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Stroop Color Word Test (SCWT), Verbal Fluency Test (VFT) を用いて認知機能検査を行った。

次に微細な器質性の脆弱性を修復する薬物療法として、神経ステロイド、脳循環改善薬や血管内皮保護剤などが期待されるので、中高年初発うつ病で MRI の T2 強調画像での白質高信号陽性、T2*陰性の抗うつ薬療法抵抗性症例につき、血流改善作用を有する抗血小板薬の併用療法を試みることにした。

また、一次予防を考えるために前方視的研究から脆弱性因子を見出して、高リスク群を抽出する方法を確立する必要がある。これまで、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研究を行ってきたが、がん患者に負担をかけないことを最重点に研究方法を構築してきたため、自記式の抑うつや不安の評価でリスクファクターを解析してきた。しかし自記式の評価法では限界があるので、同意の得られた症例につき、精神科的な半構造化面接を実施することとした。

感情障害罹患の高リスク群の抽出法として末梢指標で素因的なマーカーを見出すことであるが、この点についても昨年来、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てきた。その結果、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、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を示唆する成績が得られている。そこで今年度は GR による発現調節を受ける細胞接着因子の mRNA の発現を感情障害のリンパ球を用いて解析した。

以上のように、本研究では感情障害の初発が 20 歳代と 50 歳代にピークがあることに注目し、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 画像や末梢リンパ球のマーカーなど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ための糸口を得ることも目標としている。

(倫理面への配慮) 研究に供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、都立松沢病院、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、情報管理者による匿名化操作を経て、解析した。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。

この一年間のフィージビリティスタディで、以下のような成果が得られた。

感情障害発症脆弱性に関する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病死した方の死後脳と年齢・性をマッチさせた正常対照脳における細胞構築学的、組織化学的比較解析をさらに進めた。退行期～高齢期のう

うつ病 (late-life depression: LLD) は若年期のうつ病に較べて、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やすかったり、焦燥感が強く、感情失禁や心情的傾向を伴ったり、難治性であったりすることが知られている。

LLD は疾病論的には post-stroke depression のように大きな動脈の粥状硬化に起因する粗大な脳梗塞に伴ううつ病、MRI で見出される細動脈の微小脳梗塞で神経学的には臨床症状を呈していない状態であるうつ病、MRI でも異常所見のない内因性の LLD の三群に分けることができる。

そこで、池田らは LLD で、脳血管性病変を伴う 6 例 (LLD I 群: 60~86 歳, 平均年齢 74.0 歳)、脳血管性病変を伴わない 7 例 (LLD II 群: 59~77 歳, 平均年齢 69.7 歳)、正常対照 7 例 (C 群: 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、10 μ m 厚パラフィン切片を用いて、細動脈の動脈硬化などについて検討した。

血管壁の平均の厚さからみた細動脈硬化については、脳血管性病変を伴わない LLD II 群は正常対照 C 群に較べて、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。これに対して、脳血管性病変を伴う LLD I 群の血管壁は LLD II 群、C 群のいずれに対しても有意に肥厚していた。LLD I 群の 6 症例の脳血管病変は、以下の如くであった。症例 1: 基底核のラクナ梗塞、外障部梗塞、白質の淡明化、症例 2: 白質の淡明化、Fahr 病様の血管の類石灰化病変、症例 3: 基底核のラクナ梗塞、白質の淡明化、症例 4: 淡蒼球のラクナ梗塞、橋・延髄の小梗塞、症例 5: 白質の多発性小梗塞、症例 6: 基底核小梗塞、白質細動脈硬化。このようにラクナ梗塞や大脳白質病変形成の背景にある細動脈の動脈硬化の存在を今回証明した。

一方、脳動脈硬化を伴わない LLD II 群に

ついては血管壁の肥厚という形での硬化性病変はみられないが、昨年明らかにしたように大脳白質のマクロファージの増加やミクログリアの活性化という形での異常が認められている。したがって、MRI での異常所見のない中高年初発のうつ病での内因性の実態としての細動脈周囲の炎症性反応が明らかにされたといえる。

これらの成果は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を示唆している。

三國らは感情障害の発症脆弱性について神経発達期の変化に関連する神経細胞構成の免疫組織化学的な検討を行った。

双極性感情障害治療中に病死した方の死後脳の前側 BA9 野における GABA 神経の亜型について免疫組織化学的に解析を進めた。GABA 神経にはペプチドやカルシウム結合タンパク質を共有している亜型が知られているので、まずカルシウム結合タンパク質別の GABA 神経の細胞密度や細胞サイズの測定を行った。

カルシウム結合タンパク質を共有している GABA 神経のうちカルビンジン陽性細胞は第二層に最も多く、第四層にかけて分布し、正常対照に比して双極性感情障害や統合失調症では有意水準には達していないものの、ともにカルビンジン陽性細胞数が減少傾向を示し、しかもその活動性の低下と関連する細胞サイズはともに有意に減少していた。

また、カルシトニン陽性細胞も第二層に最も多く、第一層から第四層にかけて分布し、正常対照に比して感情障害では増加しているように見えるが有意差はなく、統合失調症で有意に減少していた。しかもカルシトニン陽性細胞サイズは感情障害で有意な増加、統合失調症では有意な減少が観察された。パルブアルブミン陽性細胞は第二

層から第五層にかけて分布し、第四層で最も多数認められ、正常対照に比して感情障害では有意差はなく、統合失調症で有意に減少していた。細胞サイズも統合失調症でのみ有意に減少していた。

したがって、皮質第二層の小型神経細胞比率の減少はカルビンジン陽性細胞の数や機能の低下傾向と符合する可能性があり、しかも、カルレチニンやパルブアルブミン陽性細胞数やサイズでは感情障害と統合失調症とが区別されることになるという、興味深い結果を得た。

渡辺らは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、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、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こと、しかし、 β isoform の発現量には健康対照との間で有意差がないことを明らかにした。そこで、GRにより発現制御を受けることが示されている、神経可塑性や神経細胞の形態保持に対して必須の役割を果たす細胞接着因子 NCAM に着目した。大うつ病性障害患者、双極性障害患者末梢血白血球における細胞接着因子群の発現量を解析し、大うつ病性障害患者群における NCAM mRNA 発現量低下を明らかにした。しかしながら、この研究では抑うつ状態の気分障害患者における NCAM mRNA 発現量を解析したものであり、今後、寛解状態や第一度血縁者における NCAM 発現量変化を解析することで、NCAM 発現量低下が state-dependent であるか、trait-marker であるかを検討する必要がある。

感情障害患者の認知機能評価

感情障害には微細な脳器質的な異常が見出されているので、その認知機能の神経心理学的評価が重要となる。新井らは WCST で

は達成カテゴリー数を表す CA が器質的所見を有する患者群においてのみ入院時の HAM-D スコアとの間に有意な負の相関がみられること ($p < 0.01$)、また保続的エラーを表す PEM ($p < 0.005$) および PEN ($p < 0.01$) がやはり器質的所見を有する患者群において入院時 HAM-D スコアと有意な正の相関がみられること明らかにし、WCST の結果とうつ病の重症度との関連性が示唆されたとする先行研究と一致している。その背景として、うつ病患者は否定的な認知の構えを適切に転換する柔軟性が障害されるため、反応行動における構えの構造や変更能力を評価する WCST にそれらが反映されると考察している。

また、SCWT では器質的所見のない患者群において誤答数と教育年数との間に有意な負の相関がみられること ($p < 0.05$)、一方器質的所見のある患者群では課題 1 と課題 2 の時間差と病相回数 ($p < 0.05$)、および総治療期間 ($p < 0.005$) との間にそれぞれ有意な正の相関がみられることを明らかにし、器質的所見を認めるうつ病患者では寛解期の認知機能と臨床経過との関連性が示唆された。

発症脆弱性の修復機序並びに抗うつ薬抵抗性中高年初発うつ病に対する抗血小板薬併用療法

退行期初発のうつ病の死後脳に関する池田らの報告は脳血管性の器質因が発症脆弱性や再発性、治療抵抗性と関連する可能性を示唆している。そこで三國らと新井らは中高年初発うつ病で MRI の T2 強調画像での白質高信号陽性、T2* でのヘモジデリン沈着陰性の抗うつ薬療法抵抗性症例 (HAM-D が平均 21 点、平均 75 歳の男性 1 名、女性 3 名) につき、抗うつ薬の種類と用量はそのまま固定し、抗血小板薬シロスタゾール (50~150mg) の併用療法を試みた。1 週間後で 14.5 点に改善し、3 週間後には 8.6 点

に改善した。しかも、シロスタゾールの併用前後で SPECT 測定を実施できた 1 症例では、追加前には前頭葉を中心とした局所脳血流量の低下が併用後には正常化していた。少数例ながら即効的な効果を期待できる感触を得ることができたので、多施設共同で研究を推進することを計画している。

発症脆弱因子解明のためのがん患者の前方視的追跡と FDG-PET の解析

三國らは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 カ月後、6 カ月後、12 カ月後に Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) で 14 点以上となった症例やその間に大うつ病エピソードや不安を伴う適応障害で精神科を受診した症例と、精神症状発現で受診することがなく、HADS が全期間 13 点以下だった症例について前方視的に調査を実施してきた。がん患者に負担をかけないことを最重点に研究方法を採用してきたが、自記式の抑うつや不安の評価では精神科診断としての精度に限界があるので、同意の得られた症例につき、精神科的な半構造化面接を実施した。悪化群 10 症例、未変化群 9 について精神科的面接を実施することができたが、悪化群では大うつ病が 3 症例、適応障害が 7 症例であり、未変化群では精神科的診断はつかなかった。

悪化群では悪化前から右上前頭回 (BA6 野) の一部で FDG-PET でのグルコースの取り込みが低下していた。また、両側前部帯状回 (BA25 野) と右後部帯状回では取り込みが悪化群ですでに増加していた。これらの脳部位は発症脆弱性と関連する部位である可能性が示唆され、死後脳での細胞構築学的な解析が待たれる部位である。

文献

1. Kumano H, Ida I, Oshima A, Takahashi K, Yuuki N, Amanuma M, Oriuchi N, Endo K, Matsuda H, Mikuni M;
Brain metabolic changes associated with predisposition to the onset of major depressive disorder and adjustment disorder in cancer patients. A preliminary PET study. J Psychiat Res (in press)
2. Kameyama M, Fukuda M, Yamagishi Y, Sato Toshimasa, Uehara T, Ito M, Mikuni, M ;
Frontal lobe function in bipolar disorder:A multichannel near-infrared spectroscopy study. NeuroImage 26:172-184, 2006
3. Kunugi H, Ida I, Owashii T, Kimura M, Inoue Y, Nakagawa S, Yabana T, Urushibara T, Kanai R, Aihara M, Yuuki N, Otsubo T, Oshima A, Kudo K, Inoue T, Kitaichi Y, Shirakawa O, Isogawa K, Nagayama H, Kamijima K, Nanko S, Kanba S, Higuchi T, Mikuni M;
Assessment of the dexamethasone/CRH test as a state-dependent marker for hypothalamic-pituitary-adrenal axis abnormalities in major depressive episode:A multicenter study. Neuropsychopharmacol 31:212-220, 2006
4. Yuuki N, Ida I, Oshima A, Kumano H, Takahashi K, Fukuda M, Oriuchi N, Endo K, Matsuda H, Mikuni M;
HPA axis normalization, estimated by DEX/CRH test, but less alteration on cerebral glucose metabolism in depressed patients receiving ECT

- after medication treatment failures.
Acta Psychiatr Scand 112:257-265, 2005
5. 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.
Neuropsychobiol 52:45-54, 2005
 6. 池田研二: うつ病と帯状回. Clin Neurosci 23: 1298-1300, 2005
 7. Matsubara T, Funato H, Kobayashi A, Nobumoto M, Watanabe Y: Reduced glucocorticoid receptor α expression in mood disorder patients and first-degree relatives.
Biological Psychiatry, in press
- (2) 学会発表
1. Fukuda M, Uehara T, Ida I, Mikuni M : Multichannel NIRS Study of Schizophrenia and Mood Disorders (Symposium S-048: Near-Infrared Spectroscopy in Psychiatry - a New Noninvasive Technology to Monitor Brain Function in Bedside Settings), The 8th World Congress of Biological Psychiatry, Vienna, 6.27.-7.3, 2005.
 2. Oshima A, Owashi T, Otsubo T, Kamijima K, Higuchi T, Mikuni M: Dexamethasone/ CRH and GRF Tests in Psychotic Depression, The 8th World Congress of Biological Psychiatry, Vienna, 6.27.-7.3, 2005.
 3. Moro H, Ida I, Oshima A, Sakurai N, Shihara N, Horikawa Y, Mikuni M: Effects of SKF-38393, a selective dopamine D1 receptor agonist on expression of d-amphetamine induced behavior and expression of the immediate early gene Arc in the prefrontal cortex of rats, 35th Society for Neuroscience Annual Meeting, 11.12.-16, 2005.
 4. Song M, Hanamura K, Kojima N, Mikuni M, Shirao T: Drebrin E expression in migrating neuronal precursors of adult brain, 35th Society for Neuroscience Annual Meeting, 11.12.-16, 2005.
 5. 池田研二, 石津秀樹 秋山治彦: Late-life depression (LLD) の神経病理学的検討. 第27回日本生物学的精神医学会, 平成17年7月6日, 大阪
 6. Funato H, Matsubara T, Kobayashi A, Watanuki T, Nobumoto M, Watanabe Y. Reduced glucocorticoid receptor α expression in mood disorder patients and first-degree relatives.
Society for Neuroscience, 35th Annual meeting 2005, Washington DC.
 7. 中野祥行, 馬場元, 前嶋仁, 石塚卓也, 河野るみ子, 山崎学, 北島明佳, 馬場奏子, 酒井佳永, 鈴木利人, 新井平伊 うつ病患者の認知機能に関する研究 第2回 日本うつ病学会総会 (2005) 東京

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はまだ明らかにされていないが、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、うつ状態依存的で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の構成比率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、その小型の介在神経が GABA 神経であるのか、グルタミン酸神経であるのかが次の課題となった。GABA 神経にはペプチドやカルシウム結合タンパク質を共有している亜型が知られているので、まずカルシウム結合タンパク質別の GABA 神経の細胞密度や細胞サイズの測定を行った。カルビンジン陽性 GABA 細胞は第二層から第四層にかけて分布しており、最も多く分布する第二層での密度は、正常対照に比して感情障害や統合失調症で平均値では低い傾向を示すものの有意水準には至ってはいなかった。しかし、カルビンジン陽性細胞サイズはともに有意に減少していた。一方、カルシトニン陽性 GABA 細胞も第二層に最も多く、第一層から第四層にかけて分布し、正常対照に比して感情障害では増加しているように見えるが有意差はなく、統合失調症では有意に減少していた。しかもカルシトニン陽性細胞サイズは感情障害で有意な増加、統合失調症では有意な減少が観察された。したがって、皮質第二層の小型神経細胞比率の減少はカルビンジン陽性細胞の数や機能の低下傾向と符合する可能性があり、しかも、カルレチニンやパルブアルブミン陽性細胞数やサイズでは感情障害と統合失調症とが区別されることになるという、興味深い結果を得た。

一方、中高年初発うつ病の死後脳の解析の結果、共同研究者である池田らは深部白質の細動脈の動脈硬化や炎症反応が観察されることを明らかにした。そこで中高年初発うつ病で MRI の T2 強調画像での白質高信号陽性、T2* 画像でのヘモジデリン沈着陰性の抗うつ薬療法抵抗性症例につき、抗血小板薬シロスタゾールの併用療法を試み、少数例ながら即効的な効果が期待できる感触を得ることができた。そのうちの 1 症例では抗血小板薬の併用により HAM-D21 の得点の著明な減少と SPECT での脳血流の正常化が観察された。

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、12 ヶ月後に Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) で 14 点以上となった症例やその間に大うつ病エピソードや不安を伴う適応障害で受診した症例と、精神症状で受診することがなく、HADS が全期間 13 点以下だった症例について前方視的に調査を実施し、とくに同意の得られた悪化群 10 症例、未変化群 9 について約 2 年後に精神科的面接を実施す

ることができたが、悪化群では大うつ病が3症例、適応障害が7症例であり、未変化群では精神科的診断はつかなかった。悪化群では悪化前から右上前頭回 (BA6 野) の一部でFDG-PETでのグルコースの取り込みが低下していた。また、両側前部帯状回 (BA25 野) と右後部帯状回では取り込みが悪化群ですでに増加していた。したがって、中高年初発のうつ病には微小な器質的因子が脆弱性として存在している可能性がある。

A. 研究目的、研究経過、背景

一昨年閣議決定された健康寿命延長 10 年計画達成の有力な戦略の一つがうつ病の早期発見と根治的治療、できれば発症予防であろうと考えて、本研究を提案し、分担研究としてうつ病の発症脆弱性の本態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研究を推進した。がんや心筋梗塞、糖尿病などの生活習慣病への罹患後にうつ病が併存すると、QOL や ADL の低下を起し、まさしく健康寿命を損なうことになるからである。また、うつ病はストレスがあると誰でもなる病気ではなく、発症脆弱性をもつ人にストレスが誘因となって発症する病気であり、発症脆弱性の本態の解明が一次予防にとって極めて重要となるからである。

昨年までのこころの健康科学研究事業の支援を得てすすめた研究の成果としてその発症脆弱性には微小ではあるが、脳器質病変があることがわかった。したがって、うつ病症状は抗うつ薬で軽快するが、脆弱性が残っていると、再発しやすく、治りきるのが困難になる。その脆弱性の脳部位を検索する第一の方法として、うつ状態に非依存的な脳機能障害を示す脳部位をまず明らかにし、発症前から存在する変化であるか、否かを前方視的に明らかにする方法がまず考えられる。一方、うつ状態に依存的な脳機能障害を示す脳部位ではあるが、脳器質的な変化がその部位には存在することを明らかにできれば、うつ状態が改善しても残っている再発準備性ということになり、発症脆弱性の脳部位を同定できることになる。

本研究ではFDG-PET検査で脳機能がうつ状態依存的に変化する脳部位の一つである左前頭前野 (BA9 野) から脳微細構造学的に検索を進めている。その結果、共同研究者の池田らが躁うつ病など 20 歳代に発症のピークがある感情障害の脆弱性として、病死うつ病脳ではBA9野の皮質第二層に小型神経細胞構成比率の低下があり、しかもグリア細胞密度の増加は認められず、神経発達期の障害が原因と考えられる貴重な発見をした。一方、われわれは5-HT-2Aセロトニン受容体のオリゴペプチドの対する抗体を作成し、免疫組織学的に、皮質第二層でのみ5-HT-2A受容体陽性細胞が感情障害で増加していることを突き止めた。したがって、この皮質第二層がうつ病の発症や病態として重要であることになり、その第二層で構成比率が低下している小型神経細胞がGABA神経かグルタミン酸神経かを明らかにすることが次の課題となる。そこで死後脳の皮質第二層に発現するGABA神経の亜型についての検索を進めた。

また、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。そこでわれわれは中高年初発うつ病でMRIのT2強調画像での白質高信号陽性、T2*陰性の抗うつ薬療法抵抗性症例につき、抗血小板薬の併用療法を試みることにした。

また、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研究を行ってきたが、がん患者に負担をかけないことを最重点に研究方法を構築してきた。し

かし、自記式の抑うつや不安の評価では精神科的診断の精度に限界があるので、同意の得られた症例につき、精神科的な半構造化面接を実施することとした。

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、統合失調症7症例の左前頭前野(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。GABA神経の亜型として、NPYやCCKなどのペプチド陽性のGABA神経やカルシウム結合タンパク質である、カルビンジンやカルレチニン陽性などのGABA神経とが知られている。ここではカルシウム結合タンパク質陽性のGABA神経を検索するため、一次抗体としてカルビンジン(1:100, Sigma)、カルレチニン(1:1000, Sigma)、パルブアルブミン(1:800, Abcam)の抗体を購入し、通常のごとく染色し、解析ソフトImage Jを用いて細胞数、サイズを計測した。

(2) 中高年初発うつ病で抗うつ薬療法抵抗性症例に対する抗血小板薬の併用療法

MRIのT2強調画像での白質高信号陽性、T2*でのヘモジデリン陰性の中高年初発うつ病で、抗うつ薬療法への反応が最低1ヵ月以上不良な症例につき、抗うつ薬を固定したまま、抗血小板薬シロスタゾールを50~100mg(可能であれば200mgまで)の併用療法を試みることにした。

(3) 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、117名の患者について、「Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)」をつけてもらい、精神科医による面接を行い、1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、12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精神科を受診した12症例と、初回、3ヵ月後、6ヵ月、12ヵ月後のHADS得点がいずれも13点以下であった症例から無作為に抽出した12症例のうち、再度同意を得ることのできた、悪化群10症例と未変化群9症例につき、約2年後にSCIDで面接を行い、精神科診断をつけることができた。その悪化群10症例と未変化群9症例とでの初回時の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

感情障害治療中に病死した方の死後脳の左BA9野におけるGABA神経のうち、カルビンジン陽性細胞は第二層に最も多く、第四層にかけて分布し、正常対照に比して感情障害や統合失調症で有意水準に達しないものの平均値では低い傾向を示した。しかもカルビンジン陽性細胞サイズはともに有意

に減少していることが明らかになった。カルシトニン陽性細胞も第二層に最も多く、第一層から第四層にかけて分布し、正常対照に比して感情障害では増加しているように見えるが有意差はなく、統合失調症で有意に減少していた。しかもカルシトニン陽性細胞サイズは感情障害で有意な増加、統合失調症では有意な減少が観察された。パルブアルブミン陽性細胞は第二層から第五層にかけて分布し、第四層で最も多数認められ、正常対照に比して感情障害では有意差はなく、統合失調症で有意に減少していた。細胞サイズも統合失調症でのみ有意に減少していた。

(2) 中高年初発うつ病で抗うつ薬療法抵抗性症例に対する抗血小板薬の併用療法

3 症例に治験し、2 症例はプロトコール逸脱や肺炎などの身体症状の悪化で中断となり、判定できなかった。57 歳初発の 80 歳女性はシロスタゾール追加前には HAM-D21 が 21 点であったのが、投与数日で効果が出始め、1 週間後には 15 点、2 週間後以降 7 点と改善した。シロスタゾールの追加前後での SPECT 測定では、追加前には前頭葉を中心とした局所脳血流量の低下が認められたが追加後には正常化していた。

(3) 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

悪化群 10 症例、未変化群 9 について精神的面接を実施することができたが、悪化群では大うつ病が 3 症例、適応障害が 7 症例であり、未変化群では精神的診断はつかなかった。

悪化群では悪化前から右上前頭回 (BA6 野) の一部で FDG-PET でのグルコースの取り込みが低下していた。また、両側前部帯状回 (BA25 野) と右後部帯状回では取り込みが悪化群ですでに増加していた。

D. 考察

共同研究者の池田らが感情障害治療中に病死した方の死後脳の左 BA9 野における皮質第二層でのみ小型神経細胞比率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、それが GABA 神経である可能性が出てきた。カルビンジンやカルレチニン陽性の GABA 神経は皮質第二層に多く存在していた。カルビンジン陽性細胞数は正常対照に比して、感情障害や統合失調症では有意水準には達していないものの、ともに減少傾向を示し、しかもその活動性の低下と関連する細胞サイズはともに有意に減少していた。しかし、カルレチニン陽性 GABA 神経は感情障害と統合失調症では逆の結果となっている。したがって、皮質第二層の小型神経細胞比率の減少はカルビンジン陽性細胞の数や機能の低下傾向と符合する可能性があり、しかも、カルレチニンやパルブアルブミン陽性細胞数やサイズでは感情障害と統合失調症とが区別されることになるという、興味深い結果を得た。

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いなどの相違点があり、退行期に初発する感情障害には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その発症脆弱性が形成されている可能性が考えられる。

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、ミクログリアの反応を反映する 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

血管障害が脆弱性や病態と関連している可能性があり、中高年初発の感情障害がしばしば抗うつ療法に抵抗性となる原因もこのような器質的要因が関与している可能性があることになる。そこで、微細な白質病変がMRIで確認され、過去に出血性の変化を起こしていないことがT2*で確認できる、抗うつ薬治療抵抗性の中高年初発うつ病に抗血小板薬のオーギュメンテーション効果の有無の検索を開始したが、少数例ながら即効的な効果が期待できる感触を得ることができ、多施設共同で研究を推進することを計画している。

一方、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調査をして来たが、自記式の抑うつや不安の調査では診断的に精度が担保できないので、同意の得られたがん患者に、SCIDで半構造化面接を行い、大うつ病と適応障害があったことが確認された症例についてのみ、再度FDG-PETの解析データとつき合わせて検討した。その結果、従来からうつ病患者のFDG-PETでのグルコース取り込み能が低下していると報告されることの多い両側中心前回のうち、右側での低下が悪化群では大うつ病や適応障害の精神症状の出現前に認められていたことになる。一方、前頭葉内側面ではうつ病でグルコース取り込み能が増加していると報告されることの多い右前部帯状回での増加が悪化群では精神症状の出現前に認められていたことになる。これらの脳部位の変化は発症前から存在し、発症脆弱性と関連する部位である可能性が示唆され、死後脳での細胞構築学的な解析が待たれる。

E. 結論

(1) 皮質第二層の小型神経細胞比率の減少はカルビンジン陽性細胞の数や機能の低下傾向と符合する可能性がある。

(2) 中高年初発うつ病で、MRIのT2強調画像での白質高信号陽性、T2*画像での

ヘモジデリン陰性の抗うつ薬療法抵抗性症例につき、抗血小板薬シロスタゾールの併用療法を試み、少数例ながら即効的な効果が期待できる感触を得ることができた。

(3) 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ヵ月後、6ヵ月後、12ヵ月後にHospital Anxiety and Depression Scale (HADS)をつけてもらい、1年間前方視的に調査を実施し、とくに同意の得られた悪化群10症例、未変化群9について約2年後に精神科的面接を実施することができたが、悪化群では大うつ病が3症例、適応障害が7症例であり、未変化群では精神科的診断はつかなかった。悪化群では悪化前から右上前頭回(BA6野)の一部でFDG-PETでのグルコースの取り込みが低下していた。また、両側前部帯状回(BA25野)と右後部帯状回では取り込みが悪化群ですでに増加していた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(1) 論文発表

1. Kumano H, Ida I, Oshima A, Takahashi K, Yuuki N, Amanuma M, Oriuchi N, Endo K, Matsuda H, Mikuni M;
Brain metabolic changes associated with predisposition to the onset of major depressive disorder and adjustment disorder in cancer patients. A preliminary PET study.
J Psychiat Res (in press)
2. Kameyama M, Fukuda M, Yamagishi Y, Sato Toshimasa, Uehara T, Ito M, Mikuni, M;

- Frontal lobe function in bipolar disorder: A multichannel near-infrared spectroscopy study. *NeuroImage* 26:172-184, 2006
3. Kunugi H, Ida I, Ohashi T, Kimura M, Inoue Y, Nakagawa S, Yabana T, Urushibara T, Kanai R, Aihara M, Yuuki N, Otsubo T, Oshima A, Kudo K, Inoue T, Kitaichi Y, Shirakawa O, Isogawa K, Nagayama H, Kamijima K, Nanko S, Kanba S, Higuchi T, Mikuni M; Assessment of the dexamethasone/CRH test as a state-dependent marker for hypothalamic-pituitary-adrenal axis abnormalities in major depressive episode: A multicenter study. *Neuropsychopharmacol* 31:212-220, 2006
 4. Yuuki N, Ida I, Oshima A, Kumano H, Takahashi K, Fukuda M, Oriuchi N, Endo K, Matsuda H, Mikuni M; HPA axis normalization, estimated by DEX/CRH test, but less alteration on cerebral glucose metabolism in depressed patients receiving ECT after medication treatment failures. *Acta Psychiatr Scand* 112:257-265, 2005
 5. 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. *Neuropsychobiol* 52:45-54, 2005
- (2) 学会発表
1. Fukuda M, Uehara T, Ida I, Mikuni M: Multichannel NIRS Study of Schizophrenia and Mood Disorders (Symposium S-048: Near-Infrared Spectroscopy in Psychiatry - a New Noninvasive Technology to Monitor Brain Function in Bedside Settings), The 8th World Congress of Biological Psychiatry, Vienna, 6.27.-7.3, 2005.
 2. Oshima A, Ohashi T, Otsubo T, Kamijima K, Higuchi T, Mikuni M: Dexamethasone/CRH and GRF Tests in Psychotic Depression, The 8th World Congress of Biological Psychiatry, Vienna, 6.27.-7.3, 2005.
 3. Moro H, Ida I, Oshima A, Sakurai N, Shihara N, Horikawa Y, Mikuni M: Effects of SKF-38393, a selective dopamine D1 receptor agonist on expression of d-amphetamine induced behavior and expression of the immediate early gene Arc in the prefrontal cortex of rats, 35th Society for Neuroscience Annual Meeting, 11.12.-16, 2005.
 4. Song M, Hanamura K, Kojima N, Mikuni M, Shirao T: Drebrin E expression in migrating neuronal precursors of adult brain, 35th Society for Neuroscience Annual Meeting, 11.12.-16, 2005.
 5. 三國雅彦: てんかんとストレス, 第32回 てんかん全国大会 会長講演 (前橋、2005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

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
分担研究報告書

若年発症と高齢初発うつ病の脳画像学的解析と薬物治療反応性に関する研究

分担研究者 渡辺 義文
山口大学医学部高次神経科学講座（神経精神医学） 教授

研究要旨：気分障害における脳神経系の形態学的異常から、うつ病の神経可塑性への障害が疑われている。本研究では、神経細胞の形態保持と神経可塑性に重要な役割を果たす細胞接着因子群に着目し、気分障害患者における様々な細胞接着因子遺伝子群の mRNA 発現量を健常群と比較した。その結果、大うつ病性障害患者群における NCAM mRNA 発現量は健常群に比べ有意に低下していた。

A. 研究目的

うつ病における脳画像解析と死後脳解析により、前頭前野グリア細胞数の減少、海馬萎縮、脳梁膝左前下部の容積低下などが認められている。また、基礎研究結果により、慢性ストレス負荷動物では、海馬 CA3 錐体細胞の萎縮、海馬歯状回の神経新生抑制などが認められている。このような脳神経系の形態学的異常から、うつ病の神経可塑性への障害が疑われる。

本研究では、気分障害の病態解明を第一の目標とし、神経可塑性や神経細胞の形態保持に対して必須の役割を果たす細胞接着因子に着目した。大うつ病性障害患者、双極性障害患者末梢血白血球における細胞接着因子群の発現量を解析することで、気分障害における細胞接着因子の発現異常を検討した。

B. 研究方法

健常者 28 名、大うつ病性障害患者（抑

うつ状態）19 名、双極性障害患者（抑うつ状態）9 名に対して検討を行った。診断は DSM-IV に基づいて行い、抑うつ状態の評価としてハミルトンうつ病評価尺度を用いた。

採取した血液 10ml から QIAamp Blood mini kit（キアゲン）を用いて total RNA を調整した。得られた total RNA を鋳型として cDNA を合成し、定量的リアルタイム PCR 法（qRT-PCR）に供した。qRT-PCR には、QuantiTect SYBR Green PCR kit（キアゲン）を用い、機材は Light Cycler（ロシュ）を使用した。

本研究では、細胞接着因子として、NCAM、L1、integrin α D、ICAM、cadherin mRNA 発現量を測定した。また、内部標準遺伝子として GAPDH 遺伝子を用いた。

（倫理面への配慮）

本研究の目的、方法を文書と口頭で十分に説明し、同意の得られた者のみを研究対象者とした。研究過程で外部に個人

が特定されないよう配慮することを説明し、同意の署名を得た。

C. 研究成果

気分障害患者末梢血白血球における NCAM mRNA 発現量を測定したところ、大うつ病性障害患者群は健常群に比べ有意に低下していた。一方、双極性障害患者群と健常群に有意差は認められなかった。

L1、integrin α D、cadherin、ICAM mRNA 発現量においては、気分障害患者群と健常群に有意差は認められなかった。

D. 考察

本研究により、大うつ病性障害患者末梢血白血球における NCAM mRNA 発現量は健常群に比べ有意に低いことが示された。

我々は最近、気分障害患者においてグルココルチコイド受容体 (GR α) 遺伝子の有意な発現量低下を報告した (Matsubara et al., 2006)。この気分障害患者における GR α mRNA 発現量低下は、抑うつ状態、寛解状態に関わらず認められ、さらに第一度血縁者においても有意な低下が認められた。従って、気分障害における GR α mRNA 発現量の低下は trait-dependent な変化であることが示唆された。興味深いことに、NCAM 遺伝子は GR により発現制御を受けることが示されていることから、大うつ病性障害患者群における NCAM mRNA 発現量低下は、GR の機能異常によるものであることが示唆された。しかしながら、本研究では抑うつ状態の気分障害患者における NCAM mRNA 発現量を解析したものであり、今後、寛解状態や第一度血縁者における NCAM 発現量変化を解析することで、NCAM 発現量低下が

state-dependent あるいは trait-marker であるかを検討する必要がある。

E. 結論

大うつ病性障害患者群における NCAM mRNA 発現量が有意に低下していたことから、今後、寛解状態における発現変化や DEX/CRH テストとの関連性、さらに第一度血縁者における発現量を解析する。これにより、NCAM が関与する気分障害の病態の一端が明らかになることが期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Matsubara T, Funato H, Kobayashi A, Nobumoto M, Watanabe Y.: Reduced glucocorticoid receptor α expression in mood disorder patients and first-degree relatives. *Biological Psychiatry*, in press

2. 学会発表

松原敏朗, 船戸弘正, 古林亜由美, 信本政昭, 西田朗, 渡辺義文.: 気分障害患者及び第一度血縁者における末梢白血球グルココルチコイド受容体 α の減少. 第28回日本神経科学会, 2005年7月26—28日, 横浜

Funato H, Matsubara T, Kobayashi A, Watanuki T, Nobumoto M, Watanabe Y. Reduced glucocorticoid receptor α expression in mood disorder patients and first-degree relatives.

Society for Neuroscience, 35th Annual
meeting 2005, Washington DC.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし