

200833009B

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

ヒトを対象にした精神疾患の生物学的病態解明に関する研究  
(課題番号 H18-こころ-一般-010)

平成18年度～20年度 総合研究報告書

研究代表者 三國 雅彦  
(群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学分野)

平成21年(2009)年3月

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

(課題番号 H18 - こころ - 一般 - 010)  
ヒトを対象にした精神疾患の生物学的病態解明に  
関する研究

平成18年度～20年度 総合研究報告書

平成21年(2009)年3月

研究代表者 三 國 雅 彦

(群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学分野)

# 目 次

I	総括研究報告書	
	「ヒトを対象にした精神疾患の生物学的病態解明に関する研究」	
	群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学分野 三國雅彦	1
II	分担(総合)研究報告書	
	「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神経精神医学分野 三國雅彦	9
	「うつ病における認知障害及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」	
	順天堂大学医学部精神医学講座 新井平伊	16
	「うつ病死後脳解析からみた若年発症と高齢初発うつ病の発症脆弱性の神経病理学的研究」	
	慈恵病院・慈恵精神医学研究所 池田研二	21
	「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」	
	山口大学大学院医学系研究科高次脳機能病態学分野 渡辺義文	25
	「感情障害における膜受容体から細胞骨格へのシグナル伝達機能に関する脳科学的研究」	
	群馬大学大学院医学系研究科 白尾智明	30
	「大脳皮質における GABA 神経亜型、錐体細胞の機能的結合に関する神経生理学的研究」	
	自然科学研究機構・生理学研究所 川口泰雄	38
	「躁うつ病の動物病態モデルの作成と新規気分安定薬のスクリーニング法の確立」	
	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	44
III	研究成果の刊行一覧表	49
IV	資料	57

# I . 総括研究報告書

ヒトを対象にした精神疾患の生物学的病態解明に関する研究

(H18-こころ-一般-010)

研究代表者 三國 雅彦

群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学分野 教授

研究要旨：

本研究は神経の発生・移動・分化・細胞死並びに動脈硬化・血管周囲の炎症に関連するうつ病の微細な脳器質性発症脆弱性の実態の解明と修復の可能性を探索し、根治的な治療法を確立することを目的として進められた。その結果のうち、

臨床的にきわめて重要と考えられる新知見は以下のようにまとめることができる。

(1) うつ病は前頭前野の神経機能異常、辺縁系の神経機能異常、視床下部・下垂体・副腎皮質 (HPA) 系のフィードバック機能の低下などの病態が重層的に絡み合っとうつ病態を形成する疾患群である。

(2) うつ病は臨床的に軽快・寛解した場合でも FDG-PET で解析した脳機能としては低下したままで、改善していない脳部位、例えば前頭前野の前頭極～内側前頭前野があり、また、神経心理学的検査の成績も健常者に比して有意に低下しており、2年間の追跡で若年発症群では正常化するが、高齢者群では低下したままである。

(3) 感情障害の前頭皮質には微細な脳器質的な異常が存在する。若年発症では微細な細胞構築の異常、例えば前頭前野の皮質第二層の GABA 神経の亜型の分布異常が存在し、高齢初発では前頭葉深部白質の微細な血管障害・炎症、細動脈硬化とミクログリアの活性化が認められる。加えて、その GABA 神経の亜型の細胞構築異常は統合失調症とは類似点と相違点とが存在するので、区別される知見である。この高齢発症の抗うつ薬治療抵抗性症例に対し、抗血小板薬による抗うつ効果強化療法を開発した。

(4) 双極性のうつ状態と単極性うつ病の病態は NIRS や MEG による脳機能解析並びに末梢リンパ球での遺伝子発現パターンなどの種々の生物学的マーカーで区別される。

したがって、従来考えられてきたほど、うつ病は機能的な疾患群ではなく、微細な器質的要素を持ち、臨床的に軽快・寛解しても脳機能解析検査や神経心理学的検査では障害が残っていることが明らかとなった。言い換えると、リハビリテーションが極めて重要であることになり、その器質的要因を修復する視点からの創薬が求められているといえる。

一方、臨床に直結する基礎的研究の成果としては、以下のようにまとめられる。

(1) 躁うつ病で推定されたミトコンドリア遺伝子の異常に類似したトランスジェニック動物を作成し、その病態モデルの解析からシクロフィリン D の低下を引見出し、実際、躁うつ病死後脳でのシクロフィリン D の低下を明らかにした。

(2) 気分障害をしばしば伴うウォルフラム病の原因遺伝子 Wfs1 のノックアウトマウスは情動に基づく運動（受動回避学習、積極回避学習、モリス水迷路）で、動作が遅いという特徴が見られ、臨床的に重要な精神運動抑制症状との類似性が認められた。

## 分担研究者

- 三國 雅彦 (群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学分野教授)  
新井 平伊 (順天堂大学医学部精神医学講座教授)  
池田 研二 (慈恵病院医師・慈恵精神医学研究所研究員)  
渡辺 義文 (山口大学大学院医学系研究科高次脳機能病態学分野教授)  
白尾 智明 (群馬大学大学院医学系研究科神経薬理学分野教授)  
川口 泰雄 (自然科学研究機構・生理学研究所大脳神経回路論研究部門教授)  
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)

## 研究目的、研究経過、背景

平成 16 年 6 月に閣議決定された健康寿命延長 10 ヶ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。この計画ではがん、脳血管障害、心筋梗塞、糖尿病の発症や死亡を減少させる戦略が掲げられているが、がんや心筋梗塞、糖尿病などに罹患後にうつ病が併存すると、QOL や ADL が著しく低下し、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、若年発症例で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り、性差がないが、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り、女性に多いという特徴が知られている。そこで、本研究では若年初発と中高年初発に分けて脳機能画像解析や死後脳解析を行ってきた。うつ状態に依存的な変化を示す前頭前野 (BA9 野) の皮質第二層に神経発達期の障害が原因と考えられる細胞構築異常が認められ、GABA 神経亜型についての詳細な検討がなされた。

一方、退行期に初発するうつ病の症例ではその発症までの様々な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発症脆弱性因子の関与よりも、むしろ中高年になって生じる発症脆弱性の可能性がある。これまでの中高

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硬化や細動脈周囲でのマクロファージや活性化ミクログリアの出現が観察され、細動脈硬化や炎症反応が発症脆弱性である可能性を明らかにしてきた。

さらに、ストレス負荷で活性化される視床下部-下垂体-副腎皮質 (HPA) 系に対するフィードバック機能低下に関与する可能性のあるグルココルチコイド受容体 (GR) の mRNA の発現が末梢指標ながら素因的に低下していることも明らかにし、その異常が選択的スプライシングの異常と仮定して、SR タンパク質に注目した研究を推進し、気分障害患者における発現異常を明らかにできた。一方、躁うつ病で推定されたミトコンドリア遺伝子の異常に類似したトランスジェニック動物を作成し、その病態モデルの解析からシクロフィリン D の低下を引き出し、実際、躁うつ病死後脳でシクロフィリン D の低下を明らかにした。また、精神疾患の合併の多い、劣性の遺伝疾患であるウォルフラム症候群の遺伝子を 10 年前に主任研究者らのグループがクローニングに成功して報告し、躁うつ病の発症関連遺伝子の可能性を検索してきたが、その原因遺伝子の遺伝子操作動物の行動解析の結果、臨床的に重要な精神運動制止に類似する知見が得られた。

したがって、これらの微細な器質的異常や遺伝子発現異常は発症前から存在し、うつ病の発症脆弱性としては初発年齢、双極性が単

極性かなどによって異なる要因が作用していることになる。

これらの器質的要因をいかに修復するか、予防に結びつけるかが大きな関心であり、抗血小板薬によるオーギュメンテーション療法の試みや新生神経細胞による修復の可能性、皮質内の神経ネットワークに対する調節機能の可能性についても研究を推進した。

以下のような成果をまとめることができる。

(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。米国 Sun Health Research Institute の症例はすべて brain donation に対する生前合意を得ており、標本の外部施設への提供は、同 Institute の倫理委員会の承認を得ている。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。

若年発症の感情障害の微細な脳器質性変化に関する死後脳解析並びに神経生理学的脳機能解析と前頭皮質における局所回路解析

三國は躁うつ病事例、統合失調症事例、ならびに精神疾患罹患歴のない正常対照症例の左前頭前野 (BA9 野) について、カルシウム結合タンパク質陽性の GABA 神経亜型を検索し、解析ソフト Image J を用いて細胞数、サイズを計測した。その結果、双極性感情障害の皮質第二層では  $5\mu\text{m}$  以上の比較的大型のカルレチニン陽性 GABA 神経細胞が正常対照に比して有意に増加、カルビンジン陽性 GABA 細胞は減少傾向を示すが、統合失調症ではいずれも有意に低下していた。したがって、前頭前野皮質第二層の  $5\mu\text{m}$  以上の比較的

大型のカルレチニン陽性 GABA 神経細胞数の異常が双極性感情障害と統合失調症とを区別する指標になるという興味深い結果を得た。しかも、ペプチド陽性の GABA 神経亜型は双極性と正常対照との間に有意差がなく、カルシウム結合タンパク質陽性の GABA 神経亜型に限局した変化であることが示唆されている。

次に皮質層構造の異常に結びつき、GABA 神経と関連する情報処理機能の異常の有無を明らかにする臨床研究に取り組み、平均 35 歳のうつ病患者と性・年齢をマッチさせた健康者を対象に、右手首内側の右正中神経を電気刺激 (強度は感覚閾値の 1.5 倍、0.1s) した際の体性感覚誘発磁場について、Neuromag 社製 306 チャンネル全頭型脳磁図計を用いて解析した。その結果、加算平均波形の刺激後 20ms 付近のピーク (N20m) と 60ms 付近のピーク (P60m) の潜時を比較すると、うつ病患者では P60m の潜時が有意に延長したが、N20m の潜時には健康者とうつ病者で有意差がないことを明らかにした。P60m は第一次体性感覚野 (S1) への GABA 作動性介在神経の活動に関連すると報告されているので、うつ病では GABA 作動性介在神経の活動に変化があることになる。一方、S1 への視床皮質投射を反映すると考えられる N20m の潜時は健康者と差がなく、視床から皮質への情報の受容には差がないといえる。したがって、若年発症の感情障害の情報処理の機能異常を見出した可能性があり、診断的なツールとなる可能性が示唆される。

川口らは電気・形態・分子的性質や軸索投射パターンを組み合わせるにより、前頭皮質の機能的ニューロンタイプを明らかにできる可能性に着目し、前頭皮質局所回路を大脳システムの中での機能的モジュールとして捉え、うつ病などを引き起こす皮質局所回路をニューロンタイプのレベルから解明することを目指している。そこで、ラット前頭皮質の GABA 性非錐体細胞に発現してい

るペプチドやカルシウム結合タンパク質を同定する研究に従事してきた。すなわち、GABA細胞蛍光標識の利点を生かして、バルブアルブミン、ソマトスタチン、VIP、コレシストキニン、カルレチニン、アルファ-アクチニン-2という、GABA細胞の細胞体に発現する6種類のペプチド・蛋白質の発現様式を定量的に調べた結果、GABA細胞の中の各物質の発現割合をみると、1層、2/3層、5層では9割以上、6層では9割近くのGABA細胞が6つのマーカーの内、少なくとも一つを持っていることを明らかにした。したがって、殆どの皮質GABA細胞がニューロペプチド・アクチン結合蛋白質・カルシウム結合蛋白質などの6つの分子マーカーのどれか一つを発現していることを明らかにしたことは、多様であると考えられているGABA細胞の同定に今後有用であるということができる。

とくに注目すべき所見として、これまでの死後脳研究で双極性障害と統合失調症とを、カルシウム結合タンパク質であるカルレチニン陽性GABA神経の出現量で区別できることを三國らは報告してきたが、そのカルレチニン陽性GABA神経の樹状突起は興奮性のシナプス入力が多く、他のGABA神経亜型とは明らかに異なることを明らかにした点である。

また、大脳新皮質ニューロンは睡眠中に脱分極のUp状態では、視床由来の7~14ヘルツのスピンドル波と、皮質自身が作る30~80ヘルツのガンマ波がのっていることが知られているが、バルブアルブミン陽性のfast spiking interneuron (FS)がガンマ波とよく同期し、発火位相で分化していることを明らかにし、FS細胞が認知記憶で重要な役割をしている可能性を示唆している。

中高年初発感情障害の死後脳解析に関する研究

退行期~高齢期のうつ病 (late-life depression: LLD) は疾病論的には、1) post-stroke depression (PSD) 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があり、神経学的な臨床症状を伴ううつ病、2) 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 (LLD I群)、3) MRIでも異常所見のない LLD II群の三群に分けることができる。

池田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進め、細動脈の動脈硬化などについて検討し、LLD II群は正常対照群に較べて、細動脈の動脈硬化がないが、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ることを明らかにし、これに対して、LLD I群の血管壁はLLD II群、対照群のいずれに対しても有意に肥厚し、細動脈硬化の存在を明らかにした。しかし、死後期の炎症や虚血・低酸素症の影響を排除してミクログリア活性化、オリゴデンドログリア出現の有無を免疫組織化学的に厳密に検討するためには死後脳標本の処理法を検討する必要がある。ただ、ホルマリン固定パラフィン標本では解析できる分子がきわめて限られることから、米国 brain bank から得たパラフォルムアルデヒド固定凍結浮遊切片を用いて、高齢者うつ群と高齢対照者群との間で、多様な炎症関連分子の発現を比較した。安定して染色できる CD68、および近年、家族性前頭側頭葉変性症の原因遺伝子の一つとして同定され中枢神経系では主として活性化ミクログリアの一部に認められる progranulin の発現を Sun Health 標本セット (前頭葉の皮質、および白質) において組織定量し、うつ病と対照高齢者間で比較したが、うつ病で有意差は認められなかった。

最近の剖検率の低下により本研究を開始して以降の3年間における高齢者うつ病症例の剖



検は1例のみであり、一定数の症例を検討するために海外brain bankからの標本提供を受けたが、高齢者うつ症例とされていた中には、双極性障害や若年発症のうつ症例が含まれてしまった可能性は否定できない。以前行ったホルマリン固定パラフィン標本を対象として、再度組織病理学的に検索すると、高齢初発うつ病でミクログリア活性化所見は確認された。

#### 抗うつ薬療法抵抗性の中老年発症うつ病に対する抗血小板薬を用いた抗うつ薬強化療法

MRIのT2強調画像での白質高信号陽性であり、T2\*画像でのヘモジデリン沈着陰性の中老年初発うつ病で抗うつ療法に抵抗性の症例につき、最低二週間以上抗うつ薬療法を固定した後、抗血小板薬シロスタゾールを50~100mg（可能であれば200mgまで）追加し、抗うつ効果を強化できるか、否かを研究班の共通プロトコールとして検討した。

三國は上記の基準に合致する治療抵抗性中老年初発うつ病に対しシロスタゾールを50mg追加投与して、5週間後にはハミルトンうつ病尺度が改善、SPECT測定での平均局所脳血流量も増加した症例について報告した。また、シロスタゾールで臨床症状が改善してもSPECTでの血流低下のままであった症例につき一年間の追跡調査でしたところ、SPECT検査での血流増加を確認できた。他の抗血小板薬である塩酸サルボグレラート（アンブラグ）についての検討を開始し、一部の症例で有効であることを確認した。

一方、新井は多発脳梗塞を有する老年期うつ病も含む7症例に対し、シロスタゾールをSSRIに併用投与して、抗うつ効果の強化が5症例に認められたことを報告した。

このようにMRIにて微細な所見を有する高齢うつ病症例に対する抗うつ効果強化療法が本邦から初めて開発され、発信されたことは今後の高齢者うつ病対策にとってきわめて有用

となるといえる。

#### 感情障害の認知機能評価

感情障害には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が存在すること及び認知症に移行する症例が稀ならず存在することから、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きわめて重要となっている。

新井はHDRSが7点以下となってほぼ寛解状態となったうつ病患者を対象に遂行機能や記憶機能を測定し、脳器質性病変との関連性を年齢群別に調査し、健常対照者と比較した。その結果、Stroop testの成績が寛解期となったうつ病患者では若年群、高齢群ともに健常者に比して有意に低下していることを明らかにしてきた。近年の脳機能画像研究ではうつ病が寛解した後でも前頭前野や帯状回の機能異常が残存する場合があることと合わせて考えると興味深い。一方、語流暢性課題の成績は寛解期の高齢うつ病患者でのみ低下し、健常群と若年群では有意差がなく、高齢うつ病の成績には白質の血管病変の有無が影響を与えることが示唆された。

さらに、若年群約30症例、高齢群約15症例を追跡調査し、寛解直後と寛解2年後の認知機能を比較検討した。その結果、Stroop testでは若年群が有意な成績の改善を示したのに対して、高齢群では有意差が認められなかった。記憶機能課題においても、論理記憶、即時再生、遅延再生ともに若年群では成績の改善がみられたが、高齢群ではいずれも有意差がなかった。したがって、若年群では遂行機能や記憶機能の改善がみられたが、高齢うつ病ではその改善がみられず、高齢うつ病における認知機能障害にはより器質的要因が関係している可能性が改めて示唆された。

うつ状態の双極性障害と大うつ病エピソード

ドに関連する末梢指標ならびに治療反応性

渡辺はグルココルチコイド受容体 (GR) の  $\alpha$  と  $\beta$  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  $\alpha$  isoform の発現量が低下していること、この変化はうつ状態の改善とは相関せず、第一度親族においても有意な低下が認められ、素因的な指標であることを明確にして報告した。

次に、GR の  $\alpha$  isoform の発現量低下を起す機構として選択的なスプライシングの異常によることが推測されるので、スプライシング制御因子の発現量の検討という極めて先端的な研究に取り組んだ。セリン・アルギニンという繰り返し配列を持つ一群の RNA 結合蛋白で、選択的スプライシングにおいてもスプライス部位の選択やスプライシングの活性化にかかわるなど重要な役割を果たしている SR タンパク質に注目し、気分障害患者における選択的スプライシング異常の可能性を検討するため、SR protein mRNA 発現量を検討し、単極性では健常者と有意差はなかったが、双極性ではうつ状態でも寛解状態でも SRp20 mRNA の発現が増加していた。GR の素因的な異常とうつ病態形成の分子機序に関わる大変興味深い研究で、その発展が期待される結果であった。

一方、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、L1 などの細胞接着因子に注目して、検討を進めた。その結果、双極性障害患者群うつ病相における NCAM mRNA 発現量は健常群に比べ有意に低下していた。L1 mRNA 発現量に関して、うつ病相の双極性障害患者群は健常群に比べ有意に増加していた。これらの変化は、寛解期では有意差が認められず、うつ状態に依存的な変化であった。integrin、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。

加えて、気分障害患者末梢白血球におけ

る神経栄養因子群の mRNA 発現量を検討した結果では、大うつ病性障害患者群うつ病相における NT-3、GDNF、ARTN、NRTN mRNA 発現量は健常者に比べ有意に減少していたが、寛解期では有意な差は認められなかった。双極性障害患者群では栄養因子群の発現量に何ら差を認めなかった。

以上のように、大うつ病性障害と双極性障害のうつ状態では、これらの末梢指標のうち、共通の変化をするものと、異なる変化を示すものがあり、また、うつ状態に依存的な変化と非依存的で素因的な変化を示すものがあることが明らかにされた。このことは PET、NIRS や MEG を用いた脳機能解析結果における大うつ病性障害と双極性障害のうつ状態とでの類似性と相違性が存在することや、うつ状態に依存的な変化と非依存的で素因的な変化を示すものがあることと類似しているといえる。

また、薬物治療抵抗群と薬物治療反応群における細胞接着因子や栄養因子の発現量を検討した。その結果、L1 mRNA 発現量は薬物治療反応群に比べて治療抵抗性群で有意に低下していることを明らかにした。したがって、難治例におけるバイオロジカルマーカーとなる可能性が示唆された。

#### 器質的な変化を修復するための基礎的研究

白尾は神経の移動・分化に関連するうつ病の器質的な脆弱性の病態生理の解明とその修復の可能性を動物や細胞レベルで探索した。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、ラット成熟脳の側脳室下帯、海馬歯状回や梨状葉の移動中の神経新生細胞を染め分けることに成功して報告した。また、発生過程における神経細胞は側脳室下帯で分裂・増殖し、その後その細胞本来の場所へ移動する。そして樹状突起を成長させるとともに、神経軸索を伸ばし、遠く

離れた目的神経細胞に投射し、機能的神経回路網を形成する。この神経軸索の成長速度やその方向性を決めるのに重要な構造は神経軸索の末端に形成される成長円錐である。この軸索の成長メカニズムを解明するために、成長円錐内でのアクチン関連タンパクの分布を解析し、その中でアクチン弓にのみ特徴的に存在している蛋白を同定し、次にその蛋白の発現量の変化が軸索成長に及ぼす影響を解析した。その結果、種々のアクチン結合蛋白の成長円錐内での局在を免疫組織化学的に解析し、ゲルゾリン、ニューラビン I I、ドレブリン E は成長円錐のアクチン弓に濃縮していることを発見した。また、微小管はドレブリン結合型のアクチン繊維と結合できることを明らかにするとともに、ドレブリンのノックダウンや過剰発現の実験から成長円錐の伸展のためにドレブリンが必要なことを明らかにした。アクチンと微小管がドレブリンを介して結合することにより制御されている新たな可能性が示された。

これらの成果は損傷を受けた神経細胞の修復に関与する知見ということができ、創薬に応用されることが期待される。

加藤は躁うつ病の動物モデルを作成すると共に、その病態を解析し、新規気分安定薬のスクリーニング法を確立する研究に従事してきた。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、行動科学的分析や GTP 結合タンパク質を介するカルシウムシグナリングの低下所見から躁うつ病の遺伝的モデルとなる可能性があることを明らかにした。しかもこのモデルの単離ミトコンドリアではカルシウム取り込みが亢進しており、その原因としてシクロフィリン D の低下が関与していることを明らかにし、双極性感情障害死後脳でシクロフィリン D の低下を明らかにした。

一方、三國らのグループが気分障害をしばしば伴うウォルフラム病（一型糖尿病と視神経萎縮などの呈する劣性遺伝疾患）の原因遺伝子としてクローニングした *Wfs1* (Inoue et al, 1998) のノックアウトマウスの躁うつ病モデルマウスとしての妥当性を検証した。その結果、情動に基づく運動（受動回避学習、積極回避学習、モリス水迷路）で、動作が遅いという特徴が見られた。その他の試験では運動面に異常が見られず、これらの情動に基づく運動のみが遅いことから、これらの所見はうつ病患者に見られる「制止」に類似の変化と類似しているという興味深い知見を得た。このマウスが気分安定薬の評価に利用可能である可能性が示唆された。

Wolfram syndrome と WFS1 に関するこの研究チームの文献を以下に記載する。

Nanko et al, Organic mood syndrome in two siblings with Wolfram syndrome. *Br J Psychiatry*, 161: 282, 1992

Inoue H et al, A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome) *Nat Genetics*, 20: 143-148, 1998

Kato T et al, No association of mutations and mRNA expression of WFS1/wolframin with bipolar disorder in humans. *Neurosci Lett*, 338: 21-24, 2003

Kawamoto T et al, Genetic variations in the WFS1 gene in Japanese with type 2 diabetes and bipolar disorder. *Mol Gene Metab*, 82: 238-245, 2004

Kato T et al, Behavioral and gene expression analysis of *Wfs1* knockout mice as a possible animal model of mood disorder. *Neurosci Res*, 61: 143-158, 2008

## Ⅱ. 分担（総合）研究報告書

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神経精神医学分野 教授

研究要旨：

躁うつ病などの感情障害について若年初発と中高年初発に分けて脳機能画像解析、死後脳解析を行った結果、若年発症群では前頭前野の神経発達期の細胞構築異常としてのGABA神経亜型の分布異常、中高年初発群では前頭前野の微細な脳血管障害としてのミクログリアの出現や細動脈硬化所見、MRI T2強調画像での前頭葉白質における高信号の高頻度出現を明らかにし、抗うつ薬治療抵抗性のMRI T2高信号所見を有する患者への抗血小板薬シロスタゾール療法の有効性も明らかにした。したがって、うつ病はそれぞれの初発年齢、発症脆弱性、病態で区別されるサブタイプからなるといえる。しかし、FDG-PETの解析ではいずれも前頭前野での機能低下-辺縁系のうち海馬での増加・前部帯状回での低下-HPA系のフィードバック機能低下と高コルチゾール血症という共通の病態を呈することがわかってきた。そこで、視床下部に発現し、コルチコトロピン遊離促進ホルモン（CRH）などのペプチドの合成・分泌に関わる遺伝子であるとともにグルココルチコイド反応性の遺伝子を同定する課題に取り組み、次に、皮質層構造の異常に結びつき、GABA神経と関連するような情報処理機能の異常の有無を神経生理学的に明らかにすることやシロスタゾールの血管内皮への作用機序を明らかにすることが新たな課題となり、以下のような成果を得た。

- (1) 若年初発の双極性障害では5 $\mu$ m以上の比較的大型のカルレチニン陽性GABA神経細胞が皮質第二層で有意に増加、カルビンジン陽性GABA神経細胞は減少傾向を示すのに、統合失調症ではいずれも有意に低下していることを明らかにして報告した。また、感情障害死後脳ではペプチド陽性GABA神経亜型の分布には差が認められなかった。
- (2) 若年発症のうつ病における正中神経刺激性の体性感覚誘発磁場のMEG解析の結果、健常者に比して、刺激後60ms付近のピーク（P60m）の潜時が遅れることを見出した。P60mは視床から一次知覚野に情報が伝わった後のGABA介在神経を介する調節機能との関連が知られており、若年発症のうつ病における皮質での情報処理の機能異常を示唆する知見と考えられ、診断的ツールとなる可能性がある。
- (3) 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を追加すると、速やかな臨床症状の改善とSPECTでの局所脳血流の改善が得られることを明らかにして報告し、他の抗血小板薬である塩酸サルボグレラートにも同様の効果がある症例を確認した。

- (4) ヒトの脳血管内皮細胞のセルラインを用い、血管内皮細胞の転写因子である peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) のアゴニストであるピオグリタゾン刺激での脂肪酸代謝関連酵素の転写の亢進の有無を RT-PCR で半定量したところ、心血管系と同様に転写が亢進したが、抗血小板薬シロスタゾールの PPAR $\gamma$  に対するアゴニスト作用は見いだされなかった。
- (5) 視床下部-下垂体-副腎皮質系に関するうつ病の発症脆弱性の分子機序を明らかにするため、デキサメサゾンで発現が変化し、コルチコトロピン遊離促進ホルモンなどの分泌に関与する遺伝子をマイクロアレイと独自に開発したカスタムアレイで網羅的に検索し、シグナル伝達因子 *sgk*、転写因子 *bcl6*、糖代謝酵素 *pd4* を検出した。

#### A. 研究目的、研究経過、背景

われわれは、FDG-PET でうつ状態に依存的にグルコースの取り込み低下を示す前頭前野背外側部に、神経発達期の細胞構築異常や退行期の微細な脳血管障害という別々の発症脆弱性が存在することを明らかにしてきた。神経発達期の細胞構築異常として、分担研究者の池田らが BA9 野の皮質第二層の小型神経細胞の構成比異常を見出されていたので、この小型神経細胞が GABA 神経かグルタミン酸神経かを同定するため、GABA 神経亜型を詳細に検索した。その結果、以下に述べるように GABA 神経亜型の皮質第二層における分布に異常が見出されたので、次に、神経生理学的検査で、GABA 神経の機能異常が示唆されるような検査法を開発できるかを検討した。

また、分担研究者の池田らが退行期の微細な脳血管障害については細動脈硬化のある症例ばかりでなく、無い症例でもミクログリアの活性化が認められていることを明らかにしていたので、中高年初発のうつ病では MRI T2 強調画像での前頭葉白質における高信号が若年発症群や健常者と比較して、より高頻度に認められるか、否かを検討し、より高頻度であることを明らかにした (Takahashi et al, 2008)。MRI T2 強調画像での前頭葉白質における高信号を有する症例で、抗うつ薬療法抵抗性の症例に抗血

小板薬を併用するとうつ症状が改善するか、否を検討した。その結果、以下に述べるように抗血小板薬の有効性が明らかになったので、その作用機序を検討することが次の課題となった。特に、研究上重視したのは、SSRI などの抗うつ薬の効果が抗血小板薬で増強されるということであるので、神経-グリア-血管内皮というユニットに及ぼす効果という視点である。

また、視床下部-下垂体-副腎皮質 (HPA) 系のフィードバック機能低下がうつ病態の一部を形成しているので、グルココルチコイド受容体刺激で増減する遺伝子の同定を行った。

#### 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、自殺ではなく身体疾患にて死亡した精神疾患患者のうち、躁うつ病症例、中高年初発うつ病症例、統合失調症症例、ならびに精神疾患罹患歴のない正常対照の左前頭前野 (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片を作成した。GABA 神経の亜型として、カルビンジンやカルレチニンなどのカルシウム結合タンパク質陽性 GABA 神経と Neuropeptide (NPY) や cholecystokinin (CCK) などのペプチド陽性 GABA 神経とが知られている。そこで、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)、バルブアルブミン (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。NPYやCCK、ソマトスタチンなどのペプチド陽性GABA神経亜型についても同様に解析した。

## (2) 細胞構築の差異を神経生理学的機能検査で解析する方法の開発

対象は平均 35 歳のうつ病患者と性・年齢をマッチさせた健常者各 10 名であり、右手首内側の右正中神経を電気刺激 (強度は感覚閾値の 1.5 倍、0.1s) した。その際、視覚に注意を向けさせる条件、体性感覚に注意を向けさせる条件、それらをしない自然体の条件について体性感覚誘発磁場 (Somatosensory evoked field; SEF) を測定した。MEG 測定は当教室所属の Neuromag 社製 306 チャンネル全頭型脳磁図計を用い、サンプリング周波数は 600Hz で、加算回数は 100 回以上とした。得られた脳磁場波形を処理して、各被験者データで Root mean squares (RMS) 加算平均波形を得、刺激後 20ms 付近のピーク (N20m) と 60ms 付近のピーク (P60m) の潜時、RMS 値について検討した。

## (3) 抗血小板薬による抗うつ薬の抗うつ効果強化療法とその分子機序の解明

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中高年初発うつ病で、抗うつ療法に抵抗性の症例につき、最低二週間以上抗うつ薬療法を固定した後、抗血小板薬シロスタゾールを 50~200mg 追加して、抗うつ効果を強化できるかを検討することと、他の抗血小板薬にも同様の効果があるかについて検討した。

次に、血管内皮の損傷修復や糖尿病治療に応用されている薬剤の作用部位であり、血管内皮細胞の転写因子である peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )

を取り上げて、抗血小板薬の作用との関連の有無を検討した。群馬大学循環器内科では、心血管内皮細胞において、PPAR $\gamma$  のアゴニストであるピオグリタゾン刺激で、PPAR $\gamma$  の標的遺伝子である fatty acid translocase (FAT/CD 36) の転写が亢進することを見出していたので、循環器内科と共同で、ヒトの脳血管内皮細胞の HBMEC 並びにラットの脳血管内皮細胞の RBMEC を用いて、ピオグリタゾン刺激での FAT/CD 36 の転写亢進の有無を RT-PCR で半定量する測定系を確立して検討し、血小板に特異的なフォスホジエステラーゼ 3 の阻害作用を有する抗血小板薬シロスタゾールが PPAR $\gamma$  に対するアゴニスト作用を有するか、否かを検討した。

## (4) 視床下部に発現し、コルチコトロピン遊離促進ホルモン (CRH) などのペプチドの合成・分泌に関わる遺伝子であるとともにグルココルチコイド反応性の遺伝子の同定

ラット視床下部 mRNA ライブラリーから 11092 のクローンの塩基配列をすべて明らかにし、そのプロファイリングの結果、神経ペプチドの合成・分泌に関わる 609 個の遺伝子に絞り込み、さらにグルココルチコイド受容体 (GR) の結合部位 (GRE) をもつ遺伝子を絞り込むため、GRE としての配列を TTGAACAGTCTGTACT として検索した。また、Genechip (Affymetrix) と、上述の独自に開発した視床下部に発現する遺伝子を網羅したプロファイリングのうちペプチド合成・分泌に関わる遺伝子でマイクロアレイからもれている遺伝子について作成したカスタムアレイを用いて、デキサメサゾン投与 (2mg/kg i.p., 2 時間後) で発現の増減する遺伝子を検索した。

## (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) 死後脳の解析研究

双極性感情障害では  $5\mu\text{m}$  以上の比較的大型の GABA 細胞が第二層で正常対照に比して有意に増加、カルビンジン陽性 GABA 細胞は減少傾向を示すが、統合失調症ではいずれも有意に低下していたことを報告した。しかし、双極性感情障害死後脳では NPY、CCK、ソマトスタチン陽性の GABA 神経の分布には差が認められなかった。

#### (2) 細胞構築の差異を神経生理学的機能検査で解析する方法の開発

うつ病患者では P60m の潜時が有意に延長していたが、RMS 値については健常者とうつ病患者で有意差がなかった。一方、N20m の潜時・RMS 値はうつ病と健常者とで全く差がなかった。

#### (3) 抗血小板薬による抗うつ薬の抗うつ効果強化療法とその分子機序の解明

シロスタゾールを  $50\text{mg}$  追加投与し、5 週間後にはハミルトンうつ病尺度が改善することと、SPECT 測定での平均局所脳血流量が追加後に増加することを明らかにした。また、シロスタゾールで臨床症状が改善しても SPECT での血流低下のままであった症例につき一年間の追跡調査でしたところ SPECT 検査での血流増加を確認できた。他の抗血小板薬である塩酸サルボグレラート

(アンブラーグ) についての検討を開始し、一部の症例で有効であることを確認した。

ヒトの脳血管内皮細胞のセルラインを用い、PPAR $\gamma$  のアゴニストであるピオグリタゾン刺激での FAT/CD 36 の転写亢進の有無を RT-PCR で半定量したところ、心血管系と同様に転写が亢進していたが、抗血小板薬シロスタゾールの PPAR $\gamma$  に対するアゴニスト作用は見いだされなかった。

#### (4) グルココルチコイド反応性の遺伝子の同定

シグナル伝達因子 serum/glucocorticoid regulated kinase (sgk)、転写因子 b-cell leukemia 6 (bcl6)、糖代謝酵素 pyruvate dehydrogenase kinase 4 (pdk4) が検出された。

### D. 考察

若年初発の小型神経細胞の構成比異常が見出されていたので、この小型神経細胞が GABA 神経かグルタミン酸神経かを同定するため、GABA 神経亜型を詳細に検索した。双極性感情障害における神経発達期の細胞構築学的異常として、BA9 野の皮質第二層の情障害では  $5\mu\text{m}$  以上の比較的大型のカルレチニン陽性 GABA 細胞が正常対照に比して有意に増加、カルビンジン陽性 GABA 細胞は減少傾向を示すのに、統合失調症ではいずれも有意に低下していることを明らかにした。一方、ペプチド陽性 GABA 神経細胞の分布には双極性感情障害と正常対照で差がなく、したがって、皮質第二層の  $5\mu\text{m}$  以上の比較的大型のカルレチニン陽性 GABA 神経細胞数の異常が双極性感情障害と統合失調症とを区別する指標になるという興味深い結果を得た。

FDG-PET でのうつ状態に依存的な変化を示す前頭前野には若年発症の感情障害に神経発達期の細胞構築異常、中高年初発のうつ病では微細な脳血管性障害や炎症が見出されるというように、発症年齢によって別々の



微細な器質的発症脆弱性が存在することを明らかにした。また、近赤外線スペクトロスコピーを用いた認知課題負荷時の局所脳血液量の変化パターンが双極性のうつ状態と単極性うつ病とで異なることを報告してきた (Kameyama et al, 2006) が、これらを併せて考えると、うつ病・うつ状態と臨床精神病理学的に診断されている疾患は単一の疾患ではなく、それぞれの発症脆弱性、病態で区別されるサブタイプからなるといえる。

一方、うつ病相やうつ状態時には、両者はいずれも前頭前野での機能低下 - 海馬での増加・前部帯状回での低下 - HPA 系のフィードバック機能低下と高コルチゾール血症、その高コルチゾール血症と関連するセロトニン 2A 受容体陽性細胞の死後脳解析での増加という共通の病態を呈することがわかってきた。加えて FDG-PET でのグルコース取り込み低下はうつ状態に依存的な前頭前野背外側部と、非依存的でうつ症状が改善してもなお低下したままの内側前頭前野 (BA10) とがあり (Aihara et al, 2007)、分担研究者の新井らの寛解したうつ病における Stroop test などの神経心理学的検査成績の低下とも符合する所見であることがわかってきた。

しかも、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を追加すると、速やかな臨床症状の改善と SPECT での局所脳血流の改善が得られることを明らかにした。また、がん罹患後のうつ病や適応障害の発症を予測する因子として、PET 検査での右内側前頭葉 BA6 野のグルコース取り込み低下、帯状回 (BA25 野) でのグルコース取り込み増加があることを前方視的研究で明らかにして報告した (Kumano et al, 2007) が、その機能異常の基盤にも MRI で白質の微細な血管障害が推定される予備的なデータも得られている。したがって、微細な血管性の障害に対する抗血小板薬の

作用が伺えるが、内皮細胞の PPAR $\gamma$  に直接作用しているという証拠は得られなかった。

前述の GABA 神経の亜型の細胞構築の異常と関連するような神経生理学的機能の異常を見出す検査法が確立できるかが大きな課題となった。従来から脳波検査による事象関連電位からみた各種精神疾患の情報処理機能の病態研究は P300 などの遅い成分の解析が主体であり、MEG が導入されてようやく、前注意の情報処理のような 150ms~200ms の解析が可能となり、われわれは感情障害での機能低下を報告した (Takei et al, 2009)。しかし、情報の一次知覚野での受容から錐体神経細胞を介する情報の放出までの間の 100ms のレベル以下での機能解析はうつ病では成功していなかった。

本研究でようやく、うつ病患者での P60m の潜時の有意な延長が明らかになった。P60m は第一次体性感覚野 (S1) への GABA 作動性介在神経の活動に関連すると考えられているので、うつ病では GABA 作動性介在神経の活動開始の遅れが認められたことになる。

一方、当然のことながら、S1 への視床皮質投射を反映すると考えられる、N20m の潜時・RMS 値はうつ病と健常者で全く差がなかった。われわれがこれまで明らかにしてきた GABA 神経亜型の細胞構築の異常は前頭前野 BA9 であり、この知覚野の皮質の細胞構築において GABA 亜型に異常があるか、否かは全く検索されてはいない。しかし、若年発症の感情障害の情報処理の機能異常を見出したということができ、診断的なツールとなる可能性が示唆されている。

うつ病では視床下部-下垂体-副腎皮質系 (HPA 系) に対するフィードバック機能が減弱していることがわかってきており、われわれの検討でも、約 75% の未治療うつ病症例が DEX/CRH 試験で非抑制であった (Aihara et

al, 2007)。

この HPA 系の脱抑制に関連する分子機序を明らかにする目的で、視床下部に発現し、グルココルチコイドで発現調節をうける遺伝子の検索を行い、sgk、bcl6、pdk4 に絞込むことができた。感情障害発症関連遺伝子の同定に向けた研究の可能性が出てきたことになる。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### (1) 論文発表

1. Aihara M, Ida I, Yuuki N, Oshima A, Kumano H, Takahashi K, Fukuda M, Oriuchi N, Endo K, Matsuda H, Mikuni M: HPA axis dysfunction in unmedicated major depressive disorder and its normalization by pharmacotherapy correlates alteration of neural activities in prefrontal cortex and limbic/ paralimbic regions. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 155: 245-256, 2007
2. 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*, 41: 591-599, 2007
3. Hanaoka N, Aoyama Y, Kameyama M, Fukuda M, Mikuni M: Deactivation and activation of left frontal lobe during and after low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over right prefrontal cortex: A near-infrared spectroscopy study. *Neuroscience Letters* 414: 99-104, 2007
4. Omori IM, Murata Y, Yamanishi T, Nakaaki S, Akechi T, Mikuni M, Furukawa TA: The differential impact of executive attention dysfunction on episodic memory in obsessive compulsive disorder patients with checking symptoms vs. those with washing symptoms. *J Psychiatric Res*, 41: 776-784, 2007
5. Takahashi K, Oshima A, Inoue K, Takeyoshi H, Fukuda M, Mikuni M: Novel Augmentation therapy with cilostazol for the geriatric major depressive disorder patient with deep white matter hyperintensities on T2-Weighted brain MRI: A case report. *Pharmacopsychiatry* 41: 37-39, 2008
6. Sakai T, Oshima A, Nozaki Y, Ida I, Haga C, Akiyama H, Nakazato Y, Mikuni M: Changes in density of calcium-binding-protein-immunoreactive GABAergic neurons in prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropathology*, 28: 143-150, 2008
7. Takahashi K, Oshima A, Ida I, Kumano H, Yuuki N, Fukuda M, Amanuma M, Endo K, Mikuni M. Relationship between age at onset and magnetic resonance image-defined hyperintensities in mood disorders. *J Psychiatr Res*. 42(6):443-50.

2008 May

(2)学会発表

1. Sato H, Horikawa Y, Izuka K, shihara N, Sakurai N, Oshima A, Mikuni M  
Large-scale analysis of glucocorticoid responsive genes in rat hypothalamus. Society for Neuroscience 37<sup>th</sup> annual Meeting, San Diego, CA, Nov. 3-7, 2007
  2. Masato Fukuda, Masahiko Mikuni., Future prospect of diagnosis and treatment of psychiatric disorders using near-infrared spectroscopy (NIRS), XXVI CIMP Congress, 2008.7.14, Munich, Germany
  3. Masahiko Mikuni, Structural, Neurochemical and Functional Brain Abnormalities in Major Depression and a Novel Augmentation Therapy with Anti-platelet Agent. (Educational Lecture), 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of JSBP, 9.11-13, 2008, Toyama, Japan
  4. Masaki Kameyama, Masato Fukuda, Toru Uehara, Itsuro Ida, Masahiko Mikuni, Frontal Lobe Dysfunction in Schizophrenia: a Near-infrared Spectroscopy Study (Symposium 21), 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress, 9.11-13, 2008, Toyama, Japan
  5. 有賀道生, 須田真史, 青山義之, 成田耕介, 亀山正樹, 上原 徹, 福田正人, 三國雅彦. 広汎性発達障害の併存症による前頭葉機能の特徴～近赤外線スペクトロスコピーを用いた検討～, 第30回日本生物学的精神医学会, 2008年9月11日, 富山
  6. 青山義之, 花岡直木, 亀山正樹, 須田真史, 佐藤利正, 福田正人, 三國雅彦. rTMSによる刺激強度依存性の脳機能変化. および感情障害での前頭葉機能の反応性低下-NIRSを用いた検討, 第30回日本生物学的精神医学会, 2008年9月13日, 富山
  7. 石毛 陽子, 上原 徹, 須田 真史, 有賀 道生, 亀山 正樹, 福田 正人, 三國 雅彦. 自閉スペクトラム症候群における2次障害に関する予備検討—知能アセスメントおよび脳血液量変化との関連—, 第104回日本精神神経学会, 2008年5月29-31日, 東京
  8. 三國 雅彦, うつ病における脳機能画像と死後脳解析の臨床的意義 (ポータアイランドセミナー8), 第38回日本臨床神経生理学学会, 2008年11月12-14日, 神戸
- G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
1. 特許取得  
なし
  2. 特許出願中  
提出日:平成19年3月30日  
受付番号:50700650594  
出願番号:特願2007-93606  
うつ病の予防及び/又は治療剤
  3. 実用新案登録  
なし
  4. その他  
なし

うつ病における認知障害及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

分担研究者 新井 平伊

順天堂大学医学部精神医学講座 教授

**研究要旨：**うつ病における認知機能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を目的とし、病相寛解期のうつ病患者に遂行機能や記憶機能などの認知機能に関する神経心理学的検査を施行、脳血管性病変との関連を調査した。その結果うつ病では寛解後も一部の認知機能障害は残存しているが、高齢うつ病では脳血管病変が認知機能障害に関係していることが明らかとなった。さらに追跡調査により寛解直後と寛解2年後の認知機能を比較検討した。その結果若年うつ病では認知機能の改善がみられたが、高齢うつ病ではその改善がみられず、高齢うつ病における認知機能障害にはより器質的要因が関係している可能性があらためて示唆された。高齢うつ病では脳の血管性病変が不可逆的な認知機能障害を引き起こしており、これが認知症移行への器質的基盤となっている可能性が示唆されたものと思われる。

#### A. 研究目的

以前より認知症のリスクファクターのひとつに抑うつがあることが知られており、臨床的にもうつ病から認知症へ移行する症例を経験することも多い。近年うつ病をはじめとする感情障害患者の認知機能が注目されており、神経心理学的研究や脳機能画像研究において病相が寛解した後でも一部の前頭葉機能が低下していることが報告されている。一方、高齢うつ病では白質を中心とした血管病変が遂行機能と関連していることも報告されており、若年うつ病と高齢うつ病の病因や経過の違いも指摘されている。我々はうつ病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を目的とし、寛解に至ったうつ病患者を対象に遂行機能や記憶機能を測定、白質の血管病変との関連性を年齢群別に調査した。さらにその約2年後に、これらの対象患者に追跡調査として同様の神経心理検査を施行し、寛解直後の結果との比較を行った。

#### B. 研究方法

対象は抑うつを呈し、順天堂越谷病院に入院した患者のうち、DSM-IVにおいて大うつ病性障害に分類される疾患の診断基準を満たした79例（男性38例、女性41例）で、年齢は25歳から75歳、平均52.4歳であった。頭部CTにおいて白質を中心にみ

られる低吸収域を血管病変とした（Fazekas criteria）。ただし、明らかな脳梗塞など直接精神症状に影響を与えると考えられる器質的病変を有する症例は除外した。若年うつ病群の7%および高齢うつ病群の54%に血管病変を認めた。

これら患者群に対し入院時より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（Stroop test）、Verbal Fluency Test（VFT）を用いて遂行機能を、またWechsler Memory Scale Revised（WMS-R）を用いて記憶機能を検査した。

一方、問診およびCornel Medical Indexにてスクリーニングされた健常者85例（男性15例、女性70例）を健常者群とした。年齢は18歳から75歳で平均50.6歳であった。これらに対し同様の神経心理検査を施行し、患者群、健常者群をそれぞれ高齢群（ $\geq 60$ 歳）と若年群（ $< 60$ 歳）に分けて、それぞれの神経心理検査の結果を診断（うつ病群 x 健常対照群）と年齢群（若年群 x 高齢群）による2元配置の分散分析をおこなった。さらに各神経心理検査を従属変数、年齢、性別、教育年数、白質病変の有無を独立変数とした重回帰分析を行った。

また追跡調査としてこれらの患者のうち、