

の影響についての研究は少なく不明な点が多い。カルバマゼピン、ラモトリジンに関しては、リチウム、バルプロ酸とは異なる遺伝子発現調節機構に影響をしている可能性を示唆し興味深い。

一方、4剤の気分安定薬の各々の細胞種毎の遺伝子発現プロファイルへの影響の細胞特異性と細胞間の共通性を検討したところ、リチウム、カルバマゼピン、ラモトリジン投与による遺伝子発現プロファイルの変化は細胞毎に大きく異なっていた。これに対して、バルプロ酸は神経細胞、アストロサイト、オリゴデンドロサイトという3種の異なる脳内細胞に比較的共通の発現変化を引き起こすことが観察された。バルプロ酸は治療域濃度で中枢神経系組織でのみならず、心血管系組織や骨組織においてもヒストン脱アセチル化酵素を抑制する効果があり、このエピジェネティックな調節機構を介した遺伝子発現調節は、妊娠中にバルプロ酸を服用した際に高頻度に認められる先天奇形に関連することが想定されている<sup>15)</sup>。バルプロ酸が細胞種間で比較的共通の遺伝子発現変化を引き起こすことはむしろ催奇形性に関連する現象である可能性があり、気分安定薬の奏功機序に関わる遺伝子発現変化はリチウム、カルバマゼピン、ラモトリジン投与による影響として観察された様に細胞種特異的なものであると推測される。

4種的气氛安定剤投与により共通に遺伝子発現変化を受ける遺伝子群が属するカテゴリには細胞外基質と連携する細胞膜蛋白で細胞外情報を細胞内に伝達する機能に関するものと、形態・器官の形成、発達に関するものが多く、気分安定薬が細胞外から細胞内に伝わる情報伝達系に関わる遺伝子群の発現調節を調節することで、脳内細胞の構造・機能のフォーメーションを変化させることが、気分安定薬の奏功機序に関わる可能性を示している。また、免疫反応に関わる遺伝子群も全細胞種、全気分安定薬に共通して発現変化を受けていた。従来の研究から気分安定薬はモノサイト系細胞やミクログリアに影響し、サイトカイン放出能を調節することが知られ、免疫系を介した奏功機序が示唆されているが、今回の研究で神経細胞、アストロサイト、オリゴデンドロサイトにおいても免疫反応に関連する遺伝子発現が大きく変化を受けることは興味深い。

今後、本研究により観察された複数の気分安定薬に共通してみられる神経細胞や各種グリア細胞に特異的に起きる発現変化を受ける遺伝子群の機能を解析し、また、発現変化を引き起こす機序を解明することで、気分安定薬の奏功機序が明らかになり、これらの分子機構を標的とするより合理的な薬剤開発が可能になることが期待される。

## 謝 辞

本研究の遂行にあたり、研究費の助成を頂きました財団法人臨床薬理研究振興財団に深く感謝いたします。

図 表

表 1. 気分安定薬 4 剤に共通して発現変化を受ける遺伝子カテゴリの各細胞、各薬剤投与により発現変化する遺伝子数の観測値の発生確率

遺伝子カテゴリ	SK-N-SH(神経細胞由来)				UG-87 MG(アストロサイト由来)				OL(オリゴデントロサイト由来)			
	Li	VPA	CBZ	LTG	Li	VPA	CBZ	LTG	Li	VPA	CBZ	LTG
細胞間情報交換	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001	<0.001 *	<0.01	<0.05	<0.001	<0.001	<0.001 *	<0.001
信号伝達機構の活性	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.01	<0.001 *	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01	<0.001 *	<0.01
細胞外分画	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001	<0.001 *	<0.001 *	<0.01	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *
細胞外基質	<0.001 *	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001	<0.01	<0.001 *	<0.001
細胞膜蛋白	<0.001 *	<0.001 *	<0.05	<0.001	<0.001 *	<0.01	<0.01	<0.001 *	<0.05	<0.01	<0.001 *	<0.05
細胞表面受容体関連信号伝達	<0.001 *	<0.001 *	<0.001	<0.001 *	<0.001	<0.001 *	<0.001 *	<0.01	<0.01	<0.05	<0.001	<0.01
形体形成	<0.001 *	<0.001	<0.01	<0.001	<0.001 *	<0.001 *	<0.05	<0.001 *	<0.01	<0.001	<0.01	<0.01
器官形成	<0.001 *	<0.001	<0.01	<0.001	<0.001 *	<0.001 *	<0.05	<0.001 *	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
発達	<0.001 *	<0.001	<0.001	<0.01	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001	<0.001	<0.01	<0.001
免疫反応	<0.001 *	<0.001 *	<0.01	<0.001	<0.001 *	<0.001	<0.001 *	<0.001 *	<0.01	<0.05	<0.05	<0.01

Li: リチウム、VPA: パルプロ酸、CBZ: カルバマゼピン、LTG: ラモトリジン

図 1. 各ヒト脳由来細胞において 4 剤の気分安定薬により共通に発現が誘導または抑制された遺伝子数

(説明は本文中に記載)

図 2. 4 剤の気分安定薬投与による遺伝子発現変化パターンの完全連結法による階層的クラスタリング解析

(説明は本文中に記載)

図 3. 各気分安定薬投与に対してヒト脳由来細胞間で共通に発現が誘導または抑制された遺伝子数

(説明は本文中に記載)

## 文 献

- 1) Schou M. The early European lithium studies. *Aust N Z J Psychiatry* 1999; 33 Suppl: S39-47
- 2) Jope RS. Lithium and GSK-3: one inhibitor, two inhibitory actions, multiple outcomes. *Trends Pharmacol Sci* 2003; 24: 441-443
- 3) Klein PS, Melton DA. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 8455-8459
- 4) Phiel CJ, Zhang F, Huang EY, Guenther MG, Lazar MA, Klein PS. Histone deacetylase is a direct target of valproic acid, a potent anticonvulsant, mood stabilizer, and teratogen. *J Biol Chem* 2001; 276: 36734-36741
- 5) Chen G, Zeng WZ, Yuan PX, Huang LD, Jiang YM, Zhao ZH, Manji HK. The mood-stabilizing agents lithium and valproate robustly increase the levels of the neuroprotective protein bcl-2 in the CNS. *J Neurochem* 1999; 72: 879-882
- 6) Manji HK, Moore GJ, Chen G. Bipolar disorder: leads from the molecular and cellular mechanisms of action of mood stabilizers. *Br J Psychiatry Suppl* 2001; 41: s107-119
- 7) Zarate CA, Jr., Singh J, Manji HK. Cellular plasticity cascades: targets for the development of novel therapeutics for bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 1006-1020
- 8) Agam G, Livne A. Inositol-1-phosphatase of human erythrocytes is inhibited by therapeutic lithium concentrations. *Psychiatry Res* 1989; 27: 217-224
- 9) Harwood AJ. Lithium and bipolar mood disorder: the inositol-depletion hypothesis revisited. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 117-126
- 10) Rapoport SI, Bosetti F. Do lithium and anticonvulsants target the brain arachidonic acid cascade in bipolar disorder? *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 592-596
- 11) Bosetti F, Seemann R, Bell JM, Zahorchak R, Friedman E, Rapoport SI, Manickam P. Analysis of gene expression with cDNA microarrays in rat brain after 7 and 42 days of oral lithium administration. *Brain Res Bull* 2002; 57: 205-209
- 12) Niculescu AB, 3rd, Kelsoe JR. Convergent functional genomics: application to bipolar disorder. *Ann Med* 2001; 33: 263-271
- 13) Chetcuti A, Adams LJ, Mitchell PB, Schofield PR. Microarray gene expression profiling of mouse brain mRNA in a model of lithium treatment. *Psychiatr Genet* 2008; 18: 64-72
- 14) Wang JF, Bown CD, Chen B, Young LT. Identification of mood stabilizer-regulated genes by differential-display PCR. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4: 65-74
- 15) Gurvich N, Berman MG, Wittner BS, Gentleman RC, Klein PS, Green JB. Association of valproate-induced teratogenesis with histone deacetylase inhibition in vivo. *Faseb J* 2005; 19: 1166-1168



図 1

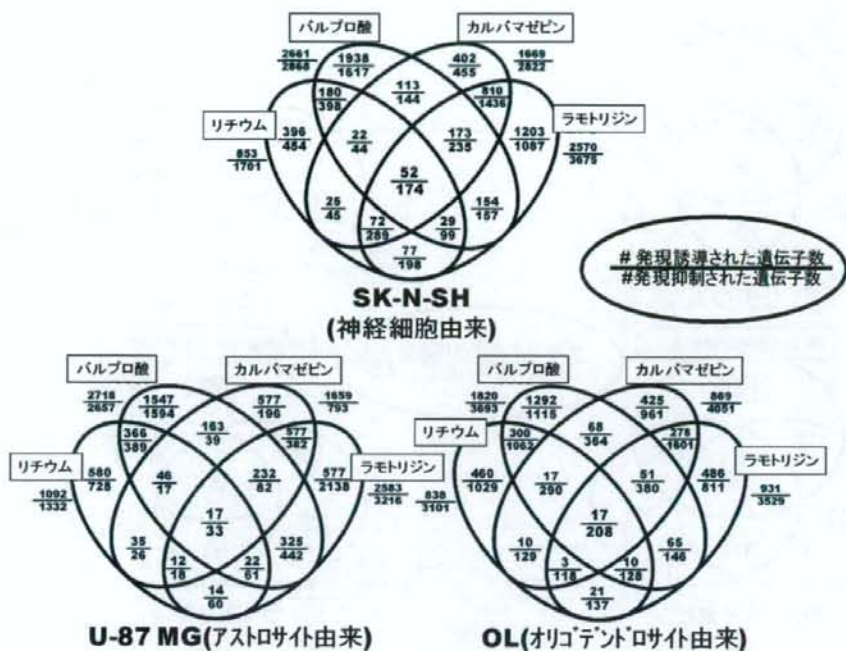


図 2

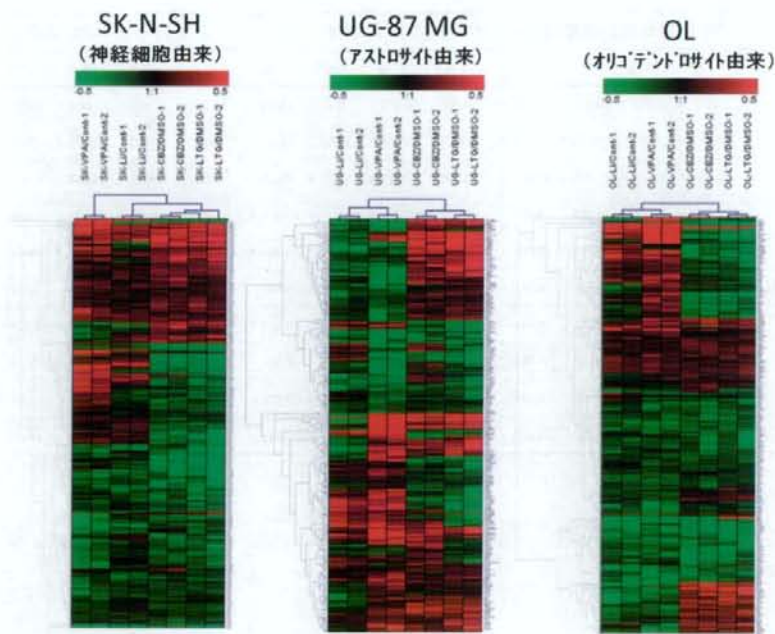


図 3

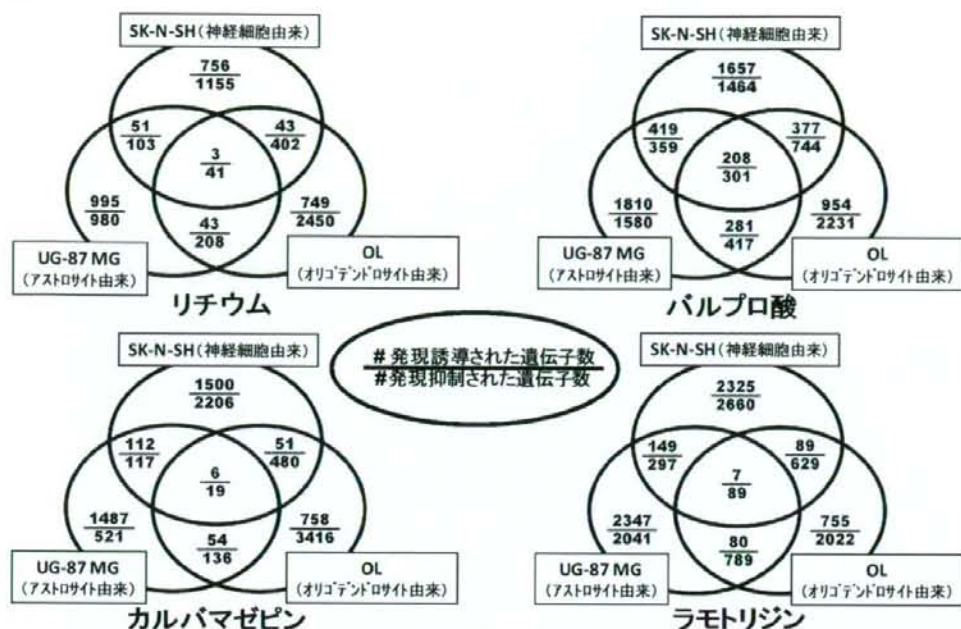


表 1

遺伝子カテゴリ	SK-N-SH (神経細胞由来)				UG-87 MG (アストロサイト由来)				OL (オリゴデンドロサイト由来)			
	Li	VPA	CBZ	LTG	Li	VPA	CBZ	LTG	Li	VPA	CBZ	LTG
細胞間情報交換	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001	<0.001 *	<0.01	<0.05	<0.001	<0.001	<0.001 *	<0.001
信号伝達機構の活性	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.01	<0.001 *	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01	<0.001 *	<0.01
細胞外分画	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001	<0.001 *	<0.001 *	<0.01	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *
細胞外基質	<0.001 *	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001	<0.01	<0.001 *	<0.001
細胞膜蛋白	<0.001 *	<0.001 *	<0.05	<0.001	<0.001 *	<0.01	<0.01	<0.001 *	<0.05	<0.01	<0.001 *	<0.05
細胞表面受容体関連信号伝達	<0.001 *	<0.001 *	<0.001	<0.001 *	<0.001	<0.001 *	<0.001 *	<0.01	<0.01	<0.05	<0.001	<0.01
形体形成	<0.001 *	<0.001	<0.01	<0.001	<0.001 *	<0.001 *	<0.05	<0.001 *	<0.01	<0.001	<0.01	<0.01
器官形成	<0.001 *	<0.001	<0.01	<0.001	<0.001 *	<0.001 *	<0.05	<0.001 *	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
発達	<0.001 *	<0.001	<0.001	<0.01	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001 *	<0.001	<0.001	<0.01	<0.001
免疫反応	<0.001 *	<0.001 *	<0.01	<0.001	<0.001 *	<0.001	<0.001 *	<0.001 *	<0.01	<0.05	<0.05	<0.01