

丹生谷らは、脳由来神経成長因子(BDNF)の増加がいくつかの抗うつ薬および電気けいれん療法に共通してみられることを見出した¹¹⁾。ストレスで海馬錐体細胞の樹状突起が萎縮するという渡辺らの所見¹²⁾と合わせ、うつ病では神経細胞の形態学的な変化が生じており、抗うつ薬はこれを回復させるという、神経可塑性仮説が生まれた。

また、抗うつ薬が神経細胞新生を促すこと、この作用を放射線照射で阻害すると効果がみられなくなることから¹³⁾、ストレスで神経細胞新生が減るとの所見と合わせ、抗うつ薬の作用は神経細胞新生を介していると考えられるようになった。

しかし、一般の抗うつ薬が海馬の神経細胞の樹状突起を延ばすという所見は報告されていない。また、抗うつ薬の作用を調べる評価法によっては、放射線照射で効果が阻害されないとのデータも報告されているなど、この説については不明な点も多く残っている。

うつ病患者の脳画像では海馬の体積が小さいことも、この仮説の根拠のひとつとされている。Cushing病患者や、ステロイド療法中の患者で海馬体積が減少しているとの報告と合わせると、上記のHPA系のネガティブフィードバック障害が海馬神経細胞の機能障害を引き起こし、これがフィードバック障害をさらに悪化させるという悪循環の存在が考えられる。一方、うつ病における海馬の萎縮は虐待の既往と関係するとの報告もあり¹⁴⁾、ストレスによるコルチゾールの過剰分泌が海馬を萎縮させるという現象が、うつ病の病態に関与しているのかどうか、結論は得られていない。

気分安定薬の作用メカニズム

難治性うつ病にリチウムが奏効することは確立した所見となってきた。また、双極性うつ病でリチウムが有効なことも明らかにされており、うつ病のすくなくとも一部には、リチウムに反応する一群が存在すると考えられる。最近の気分安定薬の研究から、リチウムは神経細胞を細胞死から保護したり神経新生を促進する作用を介して作用す

ると考えられるようになってきた。

双極性障害では死後脳で神経細胞数の減少などが報告されているものの、いまだ確立した所見とはいえない。著者らはミトコンドリア機能障害および小胞体ストレス反応障害が双極性障害の病態に関与すると考えて研究を進めている。双極性障害患者の約半数はうつ状態で発症することを考えれば、うつ病患者のなかには潜在的な双極性障害の患者が相当数含まれると考えられる。双極性障害の分子生物学的解明により分子生物学的な診断が可能となれば、早期に治療薬の選択が可能になると期待される。

おわりに

以上、分子レベルでみたうつ病の病態について概観した。現在、各領域で行われているうつ病研究から、うつ病の全体像が分子レベルで見渡せる日がくることに期待したい。

文献

- 1) Sullivan, P.F. et al. : *Arch. Gen. Psychiatry*, **157** : 1552-1562, 2000.
- 2) Ono, Y. et al. : *Mol. Psychiatry*, **7**(9) : 948-953, 2002.
- 3) Caspi, A. et al. : *Science*, **301**(5631) : 386-389, 2003.
- 4) Surtees, P.G. et al. : *Biol. Psychiatry*, **59** : 224-229, 2006.
- 5) Shioe, K. et al. : *Synapse*, **48**(4) : 184-188, 2003.
- 6) Sakai, K. et al. : *Neurosci. Lett.*, **327**(1) : 13-16, 2002.
- 7) Zhang, X. et al. : *Neuron*, **45** : 11-16, 2005.
- 8) Newport, D.J. et al. : *Biol. Psychiatry*, **55**(1) : 10-20, 2004.
- 9) Weaver, I.C. et al. : *Nat. Neurosci.*, **7**(8) : 847-854, 2004.
- 10) McGowan, P.O. et al. : *Nat. Neurosci.*, **12**(3) : 342-348, 2009.
- 11) Nibuya, M. et al. : *J. Neurosci.*, **15**(11) : 7539-7547, 1995.
- 12) Watanabe, Y. et al. : *Brain Res.*, **588**(2) : 341-345, 1992.
- 13) Santarelli, L. et al. : *Science*, **301**(5634) : 805-809, 2003.
- 14) Vythilingam, M. et al. : *Am. J. Psychiatry*, **159**(12) : 2072-2080, 2002.

双極性障害モデル実験動物

笠原和起 加藤忠史

精神疾患のモデル動物を開発することは、さまざまな観点から困難な研究課題である。特に、どのように疾患モデルとしての妥当性を実証すればよいのかが、議論的になる。本稿では、疾患の定義やモデルの妥当性の評価法について述べた後、双極性障害モデルとして発表されている2種類のモデルマウスを紹介すると共に、これらのモデルの意義と限界について議論したい。

1 双極性障害の診断基準

双極性障害(bipolar disorder)とは、気分が著しく落ち込んだり異常に高揚したりする病気で、従来、躁うつ病と呼ばれてきた疾患であるが、この疾患概念を動物モデルへと結びつけるためには、「気分」とは何かを定義する必要がある。気分とは、一次情動である恐怖あるいは喜怒哀楽のように、秒～分単位で変化するものではなく、日～月単位で変化し、あらゆる感情の基底に存在する基本的感情である。その気分が、長い期間にわたって障害される病気が気分障害(mood disorder)であり、気分障害には双極性障害や大うつ病(major depression)などが含まれる。

現在、双極性障害の診断には、アメリカ精神医学会が作成したDSM-IVと呼ばれる操作的診断基準が世界中で使用されている。「操作的」とは単に概念的なものではなく、細かな診断の手順が定められているために、誰が診断しても同じ結果に

なることを意図して作成されていることを意味している。DSM-IVの特徴は、双極性障害に限らずその他の精神疾患についても同様であるが、病因には焦点を当てずに症状をもとに操作的に診断することにある(表1)¹⁾。なお、大うつ病エピソードでは、1)抑うつ気分または2)興味・喜びの喪失のどちらかが必須の症状である。

このように、双極性障害は、その根本的な原因あるいはそれに関係した検査所見を元に定義されているわけではない。原因遺伝子や検査による診断法は未だ研究途上にあるため、モデル動物を作製する際にも、表面的な類似性だけを以ってモデルと主張する可能性が残されていることが、この領域の研究における難しさとなっている。

また、疾患の不均一性(heterogeneity)という問題もある。DSM-IVでも、双極性障害には双極I型障害、双極II型障害(軽躁病エピソードを伴う反復性大うつ病)、気分循環性障害(軽躁病エピソードと短い大うつ病エピソード)、特定不能の双極性障害が含まれる上に、それぞれも異なった病因による疾患を含むと予想される。また、大うつ病患者であっても、双極性障害の家族歴があったり、抗うつ薬により軽躁状態になった病歴があるといった場合には、病態としては双極性障害に近いと考え、双極性障害に準じた治療を行う場合がある。このように、双極性障害に関連したさまざまな疾患群を連続的なものとして捉える、双極スペクトラムと呼ばれる考え方も提案されてい

Animal models of bipolar disorder

Takaoki Kasahara, Tadafumi Kato : 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)

0370-9531/02/¥500/論文/JCOPY

表 1 DSM-IVによる気分障害の操作的診断基準

大うつ病エピソード
以下の症状のうち五つ以上が同時に2週間持続しているか
1. その人自身の言明か他者の観察によって示される、ほとんど一日中、ほとんど毎日の抑うつ気分
2. ほとんど一日中、ほとんど毎日の、すべてまたはほとんどすべての活動における興味や喜びの著しい減退
3. 食事療法をしていないのに、著しい体重減少あるいは体重増加、またほとんど毎日の食欲の減退または増加
4. ほとんど毎日の不眠または睡眠過多
5. ほとんど毎日の精神運動性の焦燥または制止
6. ほとんど毎日の易疲労性、または気力の減退
7. ほとんど毎日の無価値観、または過剰であるか不適切な罪責感
8. 思考力や集中力の減退、または、決断困難がほとんど毎日認められる
9. 死についての反復思考、特別な計画はないが反復的な自殺念慮、自殺企図、または自殺するためのはっきりとした計画
躁病エピソード
以下の症状のうち三つ以上が同時に1週間以上持続しているか
1. 自尊心の肥大、または誇大
2. 睡眠欲求の減少
3. 普段より多弁であるか、喋りつづけようとする心迫
4. 観念奔逸、またはいくつもの考えが競い合っているという主観的な体験
5. 注意散漫
6. 目標志向性の活動の増加、または精神運動性の焦燥
7. まずい結果になる可能性の高い快楽的活動に熱中すること

る²⁾。

生物学的な研究が進めば、これらを病因に応じて細かく分類することが可能になると期待される。そのためにも、モデル動物を用いた研究は重要であるが、生物学的な所見が確定していない現状では、モデルの開発が困難という循環論法に陥っているのが現状である。

2 モデル動物の妥当性の実証法

1. 三つの妥当性

モデル動物が目的の疾患のモデルとして妥当であるかを判定する際、一般に次の3種の妥当性を評価の基準とする³⁾。

- ・ 構成的妥当性(construct validity)
- ・ 表面的妥当性(face validity)
- ・ 予測的妥当性(predictive validity)

構成的妥当性とは、モデルが患者と同様の病因を有しているか、表面的妥当性とはモデルの表現型が患者の症状と類似しているか、そして予測的妥当性は患者に効果のある治療法がモデルにも同

様に効果を示すかを意味している。とはいえ、操作的診断基準によって定義されている双極性障害の場合、代表的な気分安定薬であるリチウムが奏効しない患者もいるなど、治療反応性は定義に含まれていない。また、病因は現在のところ完全には解明されていない。そのためか、単に表面妥当性を一部満たすだけでモデル動物と主張されている場合がある。

そして、その肝心の表面妥当性に関しても、診断基準をそのままモデル動物に当てはめることができないという問題がある。ヒト(実験者)と言語的なコミュニケーションができない動物では、表1に示したような基準のほとんどが調べられないことは明白である。したがって、表面妥当性に関しては、操作的診断基準のなかでモデルの動物種に適応可能な項目を中心に調べるしかない。それだけに表面妥当性だけに頼ることなく、上記の三つの妥当性をもとにモデル動物を開発・実証することが望まれる。

DSM-IVという診断基準が指針として用いられつつも、臨床的判断によって初めて活かされるも

のであると同様、モデル動物に期待される妥当性も研究の指針として用いられつつも、最終的には個々のモデルの特徴や有用性とのバランスによって判断されるべきものであろう。

2. 双極性障害モデル動物における表面妥当性

前述の通り、大うつ病エピソードや躁病エピソードの診断基準のうち、モデル動物にもあてはめることが可能な点を中心に表面妥当性を検討するしかないが、どうしても不確かさが残る。双極性障害の定義は、大うつ病エピソードと躁病エピソード(双極Ⅱ型の場合は軽躁病エピソード)を有することであり、モデル動物も、「うつ病エピソード」「躁病エピソード」を自発的に反復し、その間に寛解する期間が存在するという、双極性障害の特徴的な経過を有することが何よりも重要であろう。

3. 双極性障害モデル動物における構成妥当性

双生児や養子研究から、双極性障害は遺伝的要因が大きい疾患であることはわかっているが、オッズ比が2を越える遺伝的危険因子は見出されていない。これまでの報告の中では、ゲノムワイド関連研究により見出された、*ANKK3*(Ankyrin G)との関連が最も有力であるが⁴⁾、オッズ比は1.5弱と強いものではない。

一方、環境要因としては、初発時にはストレスが発症や再発の誘因となること、断眠が躁転の誘因となることなど、症状悪化の誘因は知られているものの、疾患そのものを誘発するまではいえないことから、環境因モデルのみではあまり妥当性が期待できない。

4. 双極性障害モデル動物における予測妥当性

双極性障害に用いられる薬としては、気分安定薬(リチウム、バルプロ酸、カルバマゼピン、ラモトリギン)および非定型抗精神病薬(クエチアピン、オランザピンなど)がある。躁状態にはラモトリギン以外の気分安定薬および非定型抗精神病薬が有効である。うつ状態にはリチウムおよびクエチアピンが有効である。また、予防効果はリチウム、ラモトリギン、クエチアピンなどで証明されている²⁾。従って、これらの治療の有効性が認められれば、双極性障害のモデルとして予測妥当性があるということができよう。中でも、双極性

障害の本質に迫るには「予防効果」が最も重要と考えられる。ただし、個々の患者においてはこれらの薬がすべて有効なわけではなく、臨床では手探り状態で効果のある薬を選択している。モデル動物の予測妥当性を調べる際も、効果のある薬、効果がない薬剤、部分的に効く薬など、ひとつひとつ丁寧に調べていく必要がある。

薬剤による治療の他に、電気けいれん療法(ECT)が躁状態にもうつ状態にも効く。特にECTが積極的に適応となるのは、昏迷、焦燥、自殺念慮、妄想などを呈する強うつ状態と、薬剤抵抗性のうつや躁状態である。ECTは薬剤による治療に比べ、即効性がある。

3 双極性障害のモデル動物

1. 精神疾患モデルはどのような動物で可能か

双極性障害モデルに関する研究のほとんどは、マウス、ラットによるものである。双極性障害が齧歯類でモデル化できるかどうかは不明であるが、幻聴のような言語の問題が中核症状である統合失調症に比べると、気分という基本的情動は齧歯類とヒトに共通性があると考えられ、齧歯類においても充分モデル化可能であろうと考えられる。もちろん、遺伝的にも認知のレベルでも、よりヒトに近い霊長類モデル、特に遺伝子操作可能なマーモセットモデルへの展開は将来のテーマとなるであろう。

一方、遺伝子改変が可能で、よりライフスパンが短く、飼育のコストも低い動物(ゼブラフィッシュ、ショウジョウバエ、線虫など)において、どこまで双極性障害モデルが可能かは、検討の余地のある問題である。

また、自然発症の双極性障害動物が存在するかどうかは、十分に検討されたとはいえない問題である。うつ状態は、野生動物にとって致死的である可能性があるが、飼育されている動物にはこうした疾患が存在する可能性を否定することはできない。例えば、イヌでは分離不安と見られる症状に対し向精神薬を投与するなどの治療を行うことが一般に行われている。ナルコレプシー犬の研究がその疾患の解明に果たした役割を考えると、双

極性障害のモデル犬が見つければ、研究の進展に役立つ可能性はあると思われる。

2. 薬理学的モデル

モノアミン酸化酵素阻害薬である INH(イソニアジド)がうつ病に有効であること、およびうつ病に有効なイミプラミンがモノアミン取り込み阻害作用を持つこと、躁状態に抗精神病薬が有効であり、抗精神病薬の臨床用量がドーパミン D₂ 受容体遮断作用とよく相関すること、細胞膜および小胞におけるモノアミン取り込みを阻害するメタンフェタミンなどの精神刺激薬が躁状態を惹起することなど多くの事実から、躁状態、うつ状態とモノアミン(セロトニン、ノルアドレナリン、ドーパミン)の関連が指摘されてきた。そして、アンフェタミン投与が躁病モデルとして報告されている。一方、モノアミンを枯渇させる薬剤であるレセルピンがうつ病モデルとして以前はしばしば用いられたが、最近では、行動学的なモデル(学習性無力(LH)など)やその他の環境因によるモデル(母子分離ストレス、社会的敗北ストレスなど)がよく用いられる傾向にある⁵⁾。しかし、こうしたストレスによるうつ病モデルは、双極性障害のモデルとはいえない。

その他、Na-K-ATPase 阻害薬であるウアバイン投与を躁病モデルとして報告しているグループもある⁶⁾。これは、双極性障害において Na-K-ATPase の機能障害があると報告されていることに基づく構成的妥当性を目指すモデルであり、躁状態の表面妥当性を満たし、これに対するリチウムの効果が確認されていることから、予測妥当性もあるとされている。しかし、臨床的にウアバインが躁病を引き起こすとされているわけではないことや、自発的に病相を繰り返すモデルではないことなどの問題が残る。

3. Clock 変異マウス

McClung のグループは、Clock の点変異マウスが躁病の動物モデルになると提案している⁷⁾。このマウスは、持続的に多動を示す上、絶望行動の低下(強制水泳で無動時間が少ない、LH パラダイムで回避の失敗が少ない)、不安の低下(高架式十字迷路でオープンアームによく入る、オープンフィールド試験で中心にいることが多い)、睡眠

減少⁸⁾などの所見が見られた。また、コカインやシヨ糖の報酬としての価値が高まり、脳内自己刺激では弱い報酬でも自己刺激してしまうという。このように、このマウスの行動は躁状態における気分高揚や多幸感と類似していると考えられた。また、これらの行動変化がリチウムで改善したことから、予測妥当性を満たすと考えられた。また、双極性障害でさまざまなリズム異常が見られることを構成的妥当性の根拠としている。CLOCK 遺伝子と双極性障害の関連を示す遺伝子関連研究があること⁹⁾も、このモデルの妥当性を支持するとされている。しかしながら、ゲノムワイド関連研究でこれまで指摘されてきた関連遺伝子がほとんど確認されなかったことから、数百人単位での遺伝子関連研究の結果の多くが擬陽性所見であった可能性が指摘されている現在、遺伝子レベルでの構成的妥当性は限定的であるといえよう。また、何といても、周期的な行動変化が見られないことが最大の難点である。

4. 変異 Polg1 マウス

非侵襲的脳代謝測定法であるリン磁気共鳴スペクトロスコピー法(³¹P-MRS)による研究で、寛解期における前頭葉細胞内 pH の減少、うつ状態における前頭葉クレアチンリン酸の減少、光刺激によるクレアチンリン酸低下反応の亢進などの所見が示された。これらの所見が、ミトコンドリア DNA(mtDNA)欠失によって生じるまれなミトコンドリア病、慢性進行性外眼筋麻痺(CPEO)の所見と類似していること、遺伝性 CPEO 家系の中には、うつ病を併発する家系があり、重度のうつ病を呈した CPEO 症例で、筋だけでなく脳にも mtDNA 欠失が見られたと報告されていること、双極性障害患者でも死後脳で mtDNA 欠失が増加している者がいること、CPEO と双極性障害が連鎖する家系があることなどから、われわれは CPEO と双極性障害の関連に着目した¹⁰⁾。そこで、遺伝性 CPEO の原因遺伝子の一つで、ミトコンドリア DNA 合成酵素、ポリメラーゼ γ をコードする Polg1(以前は Polg と呼ばれていたが、アクセサリサブユニット Polg2 の発見により、Polg1 と呼ばれるようになった)¹¹⁾の点変異マウスを作製した。

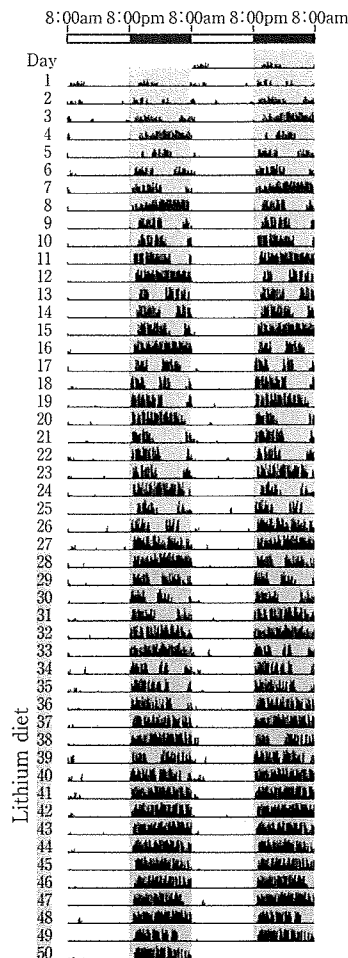


図 1 変異 *Polg1* マウスの行動に与えるリチウムの効果

横軸は時間(24 時間×2 日分)、縦軸が輪回し行動量を示す。Day 1 から Day 50 まで 50 日分のデータを示す。周期的に行動量が多くなっており、こうした行動量の変動がリチウム投与後に減少している様子がわかる。

心臓特異的に *Polg1* の変異体を過剰発現したトランスジェニック (TG) マウスが心筋症を発症することが報告されている¹²⁾。その後、Y955C という代表的な CPEO の原因変異のトランスジェニックマウスが同様の表現型を示すことも報告されている¹³⁾。

われわれは、*Polg1* の D181A 変異に神経細胞特異的なプロモーター (CAMKII α) をつけた TG マウスを作製¹⁴⁾した。この TG マウスでは、mtDNA 欠失が加齢に伴って脳内に蓄積していた。mtDNA 全長は 16 kb であるが、このマウス

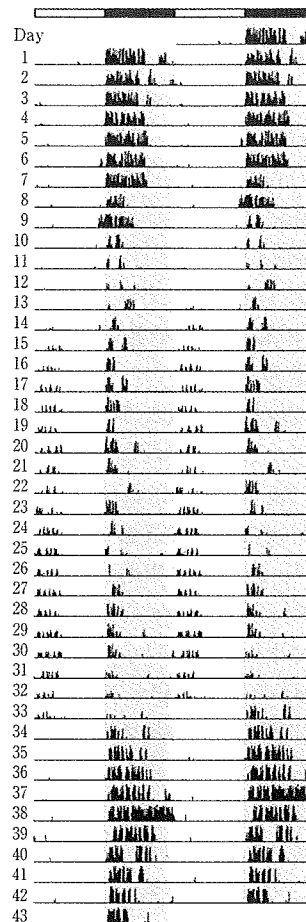


図 2 変異 *Polg1* マウスに見られた長期の行動変化 Day 14 から 33 までの間、日内リズムの異常を伴って、輪回し行動量が低下している。

では主に 14 kb 以上の大欠失による 2 kb 程度の短い mtDNA が蓄積していた。

このマウスは、驚愕反応の亢進が見られた他には、感覚・運動、記憶・学習、情動性に粗大な異常は認められなかった。さらに、より双極性障害に近い行動学的表現型を探索するため、輪回し行動量の長期測定を行った。オスでは、特に周期的な行動量変化は見られなかったが、全体に輪回し量が低下していた。また、輪回し行動の日内リズムを検討したところ、明期になっても輪回しをしばらく続け、暗期になる前からまた動き始めるという特徴が見られた。夜行性であるマウスを昼行性であるヒトと直接比較することは難しいが、ヒトの不眠に対応する可能性が考えられた。

双極性障害患者では、三環系抗うつ薬により躁

転、急速交代化などが生じ、悪化することが知られている。そこで、このマウスに三環系抗うつ薬を投与したところ、前述の日内リズムの異常が統計学的に有意に悪化し、一部の TG マウスは、日中にもかかわらず動き続けたかと思うと、翌日から行動量が急に増加するという、躁転に類似した行動変化を示した。

一方、メス TG マウスでは、性周期に一致した 4~5 日周期の輪回し行動量の顕著な変動が見られた。野生型のマウスでは、性周期に伴う有意な輪回し量の変化は見られなかった。リチウムを投与したところ、この周期的な行動変化は改善した(図 1)¹⁴⁾。また、頭部に電気けいれん刺激を与えたところ、日内リズムの異常は通電直後から顕著に改善した¹⁵⁾。ただし、周期的な行動変化の予防効果は電気けいれん刺激にはなかった。

これらのことから、本 TG マウスは、気分障害を伴う CPEO の原因遺伝子に変異を導入した点で構成的妥当性を、周期的な行動量変化がみられる点で表面的妥当性を、そしてリチウムの効果の点で予測妥当性を満たすことから、双極性障害モデルと呼んでもよいと考えられた¹⁴⁾。

さらに、この TG マウスにおけるより長期の行動観察では、輪回し量低下の期間が 2 週間程度続くエピソードがしばしば見られる(図 2)¹⁴⁾。われわれはこうした周期性のうつ病エピソードに類似した行動変化に注目し、さらなる解析を進めている。

4 今後の展望

上記のように、われわれは双極性障害のモデル動物を作製したが、このモデルもまだ完全とはいえない。まずは、うつ状態と思われる状態において、他の側面を検討する必要がある。大うつ病エピソードの必須項目のうち、抑うつ気分はマウスでは評価不可能であるが、興味・喜びの喪失に相当する行動評価法として知られているものに、シヨ糖嗜好性試験がある。慢性軽度ストレス負荷後、シヨ糖水溶液の飲水量が低下し、これが抗うつ薬により改善することから、喜びの喪失(アン

ヘドニア)を反映すると考えられているものである⁵⁾。ただし、「食欲の減退(または増加)」という症状と区別しがたいという問題は残る。

また、躁状態が見られないということも大きな問題である。躁状態においては、向こう見ずな行動、衝動的な行動などがしばしば見られる。こうした行動はマウスでも評価可能であるが、実験用マウスは、こうした面では特殊なマウスというべきである。たとえば、高架式十字迷路試験は不安心動を評価する試験として広く用いられているが、野生から捕獲されて系統化された野生由来マウス(MSM/Ms など)は、十字迷路から飛び降りてしまうという行動を示すことがある。実験用マウスは実験に適した形質(攻撃性が低い、捕まえやすい、痛みに耐える、腫瘍ができやすいなど)より選択されてきたと考えられ、精神疾患研究、特に躁状態を呈する双極性障害の研究には適していない可能性がある。従って、今後は、野生由来マウスを元にしたモデルマウスの開発も検討していく必要があるだろう。

●文 献

- 1) 高橋三郎, 染矢俊幸, 大野 裕(訳): American Psychiatric Association, DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル, 医学書院, 東京, 2003
- 2) 加藤忠史: 双極性障害-躁うつ病への対処と治療, 筑摩書房, 東京, 2009
- 3) Kato T et al: *Neurosci Biobehav Rev* 31: 832-842, 2007
- 4) Ferreira MA et al: *Nat Genet* 40: 1056-1058, 2008
- 5) 加藤忠史: 脳と精神疾患, 朝倉書店, 東京, 2009
- 6) Herman L et al: *Neurosci Biobehav Rev* 31: 874-881, 2007
- 7) Roybal K et al: *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 6406-6411, 2007
- 8) Naylor E et al: *J Neurosci* 20: 8138-8143, 2000
- 9) Shi J et al: *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B: 1047-1055, 2008
- 10) Kato T, Kato N: *Bipolar Disord* 2: 180-190, 2000
- 11) Van Goethem G et al: *Nat Genet* 28: 211-212, 2001
- 12) Zhang D et al: *Genomics* 69: 151-161, 2000
- 13) Kohler JJ et al: *Cardiovasc Toxicol* 8: 57-69, 2008
- 14) Kasahara T et al: *Mol Psychiatry* 11: 577-593, 2006
- 15) Kasahara T et al: *PLoS One* 3: e1877, 2008

第2章 病因・病態

成因仮説

要旨

双極性障害では、遺伝的基盤による Ca^{2+} 制御障害などによって細胞脆弱性が生じていると考えられる。そのため、気分を制御する神経系が障害されるとの仮説がある。うつ病は種々の原因による症候群で、メランコリー型は性格とストレスの相互作用により発症すると考えられる。一方、非定型は早期養育の問題によるストレス脆弱性などが関与すると考えられる。ストレスに伴って神経細胞の形態学的変化が生じることがうつ病に関係しており、抗うつ薬は脳由来神経栄養因子増加を介して作用するという神経可塑性説がある。

はじめに

“躁うつ病”という用語は、主として躁状態とうつ状態を反復する疾患、すなわち、現在の“双極性障害”にあたる疾患を示すが、クレペリンがまとめた際には、重症なうつ病も含まれていた。双極性障害では（単極性）うつ病に比して再発頻度が高いことから、DSM-III 診断基準では“双極性障害”と“(大)うつ病”が区別されるようになった。その後、DSM-IVからは、軽躁状態とうつ病を反復する疾患である双極II型障害が、新たなカテゴリーとして確立した。

DSM 登場以前の狭義の“躁うつ病”に対応する疾患は、ほぼ“双極I型障害”と考えて差し支えないと思われるが、双極I型障害には、従来診断で非定型精神病と呼ばれた患者も含まれている（双極I型障害、緊張病症状を伴うもの）。

● キーワード

双極性障害
大うつ病
カルシウム
ストレス

一方、元来、精神病性を中心とする重症例を中心としていたうつ病概念は、DSM-IIIの大うつ病概念の確立とともに拡張し、それまで神経症性、あるいは反応性とされてきた軽症例も含まれる傾向が生まれた。最近では、大うつ病と診断されている患者の中にも、潜在的には双極性と考えられる患者が多く含まれることが指摘され、双極スペク

トラムの考えも生まれた。

このように、“躁うつ病”という病名と現在の診断基準の対応はあいまいであり、“躁うつ病”という病名は使われない傾向になりつつある。

本稿では、“双極性障害”と“うつ病”の成因仮説について述べる。

双極性障害

双極性障害は、明確な躁状態を呈する双極Ⅰ型障害と、軽躁状態のみがみられる双極Ⅱ型障害とに分けられている。このうち双極Ⅱ型障害は、軽躁状態の診断の信頼性が高くないうえ、境界性人格障害やパニック障害などの併存症との関係について諸説あり、診断の信頼性も十分とは言えない。そのため、現在でも、おそらく施設によって、双極Ⅱ型障害の診断にはばらつきがあると想像される。双極Ⅱ型障害に特化した生物学的研究は少なく、双極Ⅱ型障害の成因仮説に関しては、確立した知見はほとんどない。以下に示す研究の多くは、双極Ⅰ型を中心として一部にⅡ型を含む患者群、あるいは双極Ⅰ型のみを対象としている。

双極性障害では、遺伝要因が関与することが確立した所見である¹⁾。具体的にどの遺伝子が関与するかについては、1980年代末から、連鎖解析、候補遺伝子の関連解析などが盛んに行われてきたが、所見が報告されても、それがその後の研究で確認されないことを繰り返してきた。2008年に、4,387人の患者と6,209人の対照群におけるゲノムワイド関連研究の結果として、ANK3（アンキリンG）およびCACNA1C（カルシウムチャンネルサブユニット）との関連が指摘された²⁾。これらの結果は、その後の幾つかの研究でも確認された。これらがいずれもイオンチャンネルに関係していたことから、リチウムの作用をもとに提唱されていた、双極性障害のイオン輸送障害仮説が見直された。また、このように遺伝子を絞り込まず、有意に関連している多数の遺伝子のリストの中に、どのような種類の遺伝子が偶然以上に多く含まれているかを検討した解析でも、イオンチャンネル関連遺伝子が多いことが指摘され³⁾、この結果も、イオン輸送障害仮説を支持すると考えられた。

死後脳研究では、確立した所見と言えるものはない。

脳画像研究では、機能的脳画像では多くの研究があるものの、この疾患が多様な精神状態を呈するものであること、脳機能画像研究に多彩な賦活課題が用いられていることの両者が相まって、確立した所見と言えるものは、いまだない。例えば、双極性障害うつ状態における前頭葉賦活課題に対する血流増加反応1つをとっても、低下するとの報告と、増加するとの報告があり、一定しない。一方、脳形態画像研究のメタ解析の結果では、脳室拡大と皮質下白質高信号領域の存在が再現性のある所見と考えられた⁴⁾。また、脳内各部位の体積を測定した研究や、脳内全体の体積変化部位を網羅的に解析する方法（Voxel Based Morphometry）では、一致した結果が得られておらず⁵⁾、脳室が拡大しているのに、脳内に明らかな体積減少部位がない、という謎が残っている。

血液細胞の研究では、細胞内カルシウム濃度の上昇が最も確立した所見である⁶⁾。

薬理的な知見からは、躁状態にドパミン D₂ 受容体拮抗薬が有効であることや、ドパミンを増加させる作用を持つ三環系抗うつ薬が躁転を招く一方、選択的セロトニン取込み阻害薬が双極性障害のうつ状態に有効ではないことなどから、ドパミンが躁状態、うつ状態に伴って増減すると考えられる⁷⁾。

一方、気分安定薬の薬理学的研究から、リチウムとバルプロ酸が、共通した細胞レベルの作用を持つことが明らかにされている。これらは、アポトーシスを防ぐ作用、神経新生を促進する作用、あるいは神経突起の先端にある成長円錐の崩壊を阻害する作用などの、神経保護作用である⁸⁾。その分子基盤としては、細胞内イノシトール欠乏作用、ミトコンドリア Bcl-2 の増加、脳由来神経栄養因子（BDNF）への作用、グリコーゲンシンターゼキナーゼ（GSK）3 β 阻害作用など、さまざまなメカニズムが指摘されており、唯一どれかの作用が重要、というよりも、こうした多くの作用の総体としての細胞レベルの作用に着目すべきなのかも知れない⁷⁾。

このように、生物学的研究からは、カルシウムチャネル遺伝子多型との関連や、血液細胞でのカルシウムシグナル変化が指摘され、脳画像では皮質下白質高信号や脳室拡大が報告されており、気分安定薬が神経保護作用を持つことなどを合わせて考えると、双極性障害では、

神経細胞レベルでの脆弱性が存在する可能性が考えられる。

こうした神経細胞の脆弱性の分子基盤としては、カルシウム輸送のほか、ミトコンドリアおよび小胞体という、カルシウムイオンを貯蔵する細胞内小器官の機能障害の関与も考えられている⁷⁾。

しかしながら、躁、うつという、一見相反する2つの状態を反復するという二方向性の病態と、細胞レベルの脆弱性という一方向性の病態との関連をどう理解するか、という課題が残る。これについては、躁状態、うつ状態を繰り返すたびに、次第に気分が不安定化するという双極性障害に特徴的な臨床像と合わせ、気分安定機能を有する神経系の進行性の病態と考える仮説が提唱されている⁵⁾。

うつ病

1. メランコリー型うつ病（内因性うつ病）

うつ病という病名は、DSM-IVにも ICD-10にも存在しないが、最近では、DSM-IVの“大うつ病性障害”を“うつ病”と呼ぶことが多い。これは、DSM 登場以前の、内因性うつ病をうつ病とする考え方は異なっており、DSM 登場後、“うつ病”がより広くとらえられるようになったと言えよう。

従来診断の内因性うつ病の概念は、現在“メランコリーを伴うもの”に受け継がれている。こうした疾患に関する病態仮説としては、主として、パーソナリティと環境の相互作用を重視する考え方がある。これは、従来の考えでは“状況因”と呼ばれてきたものである。こうした観点からの臨床研究として、多数例のコホート研究で、候補遺伝子とストレスの相互作用を調べた研究があり、セロトニントランスポーターとストレスの相互作用を示した研究は有名であるが⁹⁾、この結果はその後の研究では確認されていない。一方、動物実験では、ストレスの影響についての研究が行われている。ストレスにさらされたサルで海馬のアポトーシスが見られたという研究¹⁰⁾、ストレスで海馬神経細胞の樹状突起が萎縮するという報告¹¹⁾、抗うつ薬慢性投与と電気痙攣療法が共通して BDNF を増加させるという研究¹²⁾ などから、ストレスによって神経細胞レベルの形態学的変化が生じ、これを抗うつ薬が改善するという考え方（うつ病の神経可塑性仮説）が一般的になっている。

なお、抗うつ薬で神経新生が増加することから¹³⁾、神経新生もうつ病に関係するという説もある。しかし、死後脳では神経新生に差がないこと¹⁴⁾、ラットの実験では、電気ショック後、学習性無力になってもならなくても神経新生が低下している一方¹⁵⁾、ショック後の神経新生低下は、むしろ外傷後ストレス障害（PTSD）様の行動変化と関係していること¹⁶⁾などから、今のところ神経新生とうつ病の関係については、やや否定的と考えられる⁷⁾。

こうした神経細胞の形態学的変化については、当初は海馬を中心に研究されていたが、その後の研究では、部位によって異なる結果が報告されている。すなわち、ストレスは、前頭葉や海馬では、神経細胞の萎縮や樹状突起スパイン（神経細胞の樹状突起上にある棘状の構造で、軸索からの入力を受ける部分）の減少を引き起すが、扁桃体では、スパインをむしろ増加させるのである¹⁷⁾。

うつ病患者では、扁桃体の体積増加や、情動関連刺激による扁桃体の血流増加が報告されている。また、扁桃体の機能が亢進している者ほど、認知療法が有効であるという¹⁸⁾。

認知療法が治療対象としている、“すべてか無か思考”“過剰な一般化”“ラベリング”といったうつ病に特徴的な認知パターンは、限られた情報をもとに両極端の結論を短時間で導き出すという情動の特徴によく合致している。これらを考え合わせ、ストレスにより神経回路の再構築が生じ、扁桃体を介する情動の回路が、皮質、海馬を介する認知の回路よりも優性となってしまうのがうつ病なのではないか、という仮説が提案されている⁷⁾。

2. 非定型うつ病

従来診断では、神経症的機制によるうつ状態は、内因性うつ病と区別されていたが、実際には、こうした発症メカニズムにより鑑別しようとしても、診断信頼性が高くないことから、DSM では、発症メカニズムにより分類することは避け、ある程度重症なうつ状態はすべて大うつ病性障害と分類されることとなった。

とは言え、非定型うつ病、すなわち、DSM-IVの“大うつ病性障害、非定型の特徴を伴うもの”は、モノアミン酸化酵素阻害薬に反応する患者の特徴として見いだされた“類ヒステリー不機嫌症”に端を発しており、パーソナリティ障害や不安障害を伴う、従来診断では神経

症的と考えられていたものを多く含むと考えられる。

非定型うつ病では、虐待などの早期の発達環境が危険因子と考えられ、この危険因子はパーソナリティー障害、不安障害とも共通である。メランコリー型では、ストレスを誘因とするうつ状態がその本質と考えられるのに対し、非定型うつ病は、ストレス脆弱性そのものが中心的な病態であるというべきかも知れない。

デキサメサゾン抑制試験で非抑制パターンを示すメランコリー型うつ病に対し、非定型うつ病では逆に過抑制パターンを示す¹⁹⁾。

動物モデル研究では、母仔分離飼育によるうつ病モデルが検討されており、こうしたモデルは、非定型うつ病的な側面を研究していると言えるかも知れない。早期養育環境によるグルココルチコイド受容体の DNA メチル化変化が、こうしたストレス脆弱性に関与しているという、エピジェネティックプログラミング仮説も提示されている²⁰⁾。

セロトニン仮説との関連

これまで、うつ病の病態仮説としては、セロトニン仮説が最も有力であった。すなわち、うつ病ではセロトニン神経系の機能が低下しており、これを抗うつ薬が改善するという考え方である。長い間こうした考えが広く啓発されてきた背景には、これが抗うつ薬の作用の説明に都合が良かった、という事情があったのではないかという指摘もある²¹⁾。

抗うつ薬の神経新生への作用はセロトニン受容体を介していることから、抗うつ薬が BDNF を増やすのは、セロトニントランスポーター阻害作用を介していると考えられる¹⁹⁾。すなわち、抗うつ薬がセロトニントランスポーターを阻害することによって作用するという考えは、神経可塑性説と矛盾するものではない。

しかしながら、抗うつ薬がセロトニンを介して効いているからと言って、うつ病の原因がセロトニン欠乏とは言えない。抗コリン薬がパーキンソン病に有効だからと言って、パーキンソン病がアセチルコリン過剰症とは言えないのと同様である。

ただし、うつ病患者では、セロトニンの前駆体であるトリプトファンの欠乏によりうつ状態が誘発されるというデータや、分子イメージングによるセロトニントランスポーターの増加の報告などもあり、う

うつ病の病態には、やはり何らかの形でセロトニンも関与している可能性がある⁷⁾。

その他のうつ病

その他、血管性うつ病では脳虚血とうつ病の因果関係が問題になっている⁷⁾。季節性うつ病では、サーカディアンリズムの問題が推定されている。また、認知症の前駆症状として現れる、神経変性過程に伴ううつ病もあるであろう。

いずれにせよ、うつ病は1つの病気ではなく、症候群であり、その病因も多様であることは間違いない。

加藤 忠史

文 献

- 1) Kato T: Molecular genetics of bipolar disorder and depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 61 (1): 3-19, 2007.
- 2) Ferreira M A, et al: Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet* 40 (9): 1056-1058, 2008.
- 3) Askland K, et al: Pathways-based analyses of whole-genome association study data in bipolar disorder reveal genes mediating ion channel activity and synaptic neurotransmission. *Hum Genet* 125 (1): 63-79, 2009.
- 4) Kempton MJ, et al: Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 65 (9): 1017-1032, 2008.
- 5) Kato T: Molecular neurobiology of bipolar disorder: a disease of 'mood-stabilizing neurons'? *Trends Neurosci* 31 (10): 495-503, 2008.
- 6) Warsh J J, et al: Role of intracellular calcium signaling in the pathophysiology and pharmacotherapy of bipolar disorder: current status. *Clinical Neuroscience Research* 4: 201-213, 2004.
- 7) 加藤忠史: 脳と精神疾患 (津本忠治 編 脳科学ライブラリー 1). 朝倉書店, 東京, 2009.
- 8) Manji H K, et al: Impairments of neuroplasticity and cellular resilience in severe mood disorders: implications for the development of novel therapeutics. *Psychopharmacol Bull* 35 (2): 5-49, 2001.
- 9) Caspi A, et al: Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301 (5631): 386-389, 2003.
- 10) Uno H, et al: Hippocampal damage associated with prolonged and fatal stress in primates. *J Neurosci* 9 (5): 1705-1711, 1989.
- 11) Watanabe Y, et al: Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. *Brain Res* 588 (2): 341-345, 1992.
- 12) Nibuya M, et al: Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic elec-

- troconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci* 15 (11): 7539–7547, 1995.
- 13) Santarelli L, et al: Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 301 (5634): 805–809, 2003.
 - 14) Reif A, et al: Neural stem cell proliferation is decreased in schizophrenia, but not in depression. *Mol Psychiatry* 11 (5): 514–522, 2006.
 - 15) Vollmayr B, et al: Reduced cell proliferation in the dentate gyrus is not correlated with the development of learned helplessness. *Biol Psychiatry* 54 (10): 1035–1040, 2003.
 - 16) Kikuchi A, et al: Relationship between post-traumatic stress disorder-like behavior and reduction of hippocampal 5-bromo-2'-deoxyuridine-positive cells after inescapable shock in rats. *Psychiatry Clin Neurosci* 62 (6): 713–720, 2008.
 - 17) Mitra R, et al: Stress duration modulates the spatiotemporal patterns of spine formation in the basolateral amygdala. *Proc Natl Acad Sci USA* 102 (26): 9371–9376.
 - 18) Siegle GJ, et al: Use of fMRI to predict recovery from unipolar depression with cognitive behavior therapy. *Am J Psychiatry* 163 (4): 735–738, 2006.
 - 19) Levitan RD, et al: Low-dose dexamethasone challenge in women with atypical major depression: pilot study. *J Psychiatry Neurosci* 27 (1): 47–51, 2002.
 - 20) Weaver IC, et al: Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 7 (8): 847–854, 2004.
 - 21) S. ヴァレンスタイン (功刀 浩, 他 訳) 精神疾患は脳の病気か?—向精神薬の科学と虚構. みすず書房, 東京, 2008.

ミトコンドリアDNAと気分障害

Mitochondrial DNA and mood disorder



加藤 忠史

Tadafumi Kato

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

◎ミトコンドリア病では精神症状、とくに気分障害(うつ病および双極性障害)を伴うことが多い。とくに、常染色体優性遺伝慢性進行性外眼筋麻痺(CPEO)およびその関連疾患において気分障害を伴うことが多く報告されている。双極性障害患者において死後脳で mtDNA 変異蓄積が報告されていること、および脳に mtDNA 変異が蓄積する Polg1 トランスジェニックマウスが双極性障害様の行動異常を呈することから、ミトコンドリア DNA 変異が脳に蓄積することにより気分障害を発症する可能性が示唆される。これらの知見は気分障害の発症メカニズムの解明にも寄与すると期待されている。



Key Word : うつ病, 双極性障害, ミトコンドリア病, ポリメラーゼγ

● 双極性障害と母系遺伝

双極性障害に遺伝要因が関与することは、双生児研究、養子研究、家族研究から明らかである。一方、うつ病では遺伝の関与はより低いことから、気分障害のなかでも遺伝学的研究は双極性障害を対象とした研究が先行してきた。

古典的な遺伝研究で、双極性障害では男性から男性への遺伝がまれであることが指摘され、X連鎖の可能性が検討されたが、Winokur は X連鎖のみではその遺伝様式は説明できないとして“細胞質遺伝”が関与する可能性を考えたという¹⁾。奇しくもミトコンドリア DNA(mtDNA)の発見と同じころのことであった²⁾。その30年後、McMahon は連鎖解析用に集められた家系をもとに、双極性障害における遺伝の男女差について再検討し、母系遺伝にみえる家系が(仮想的な)“父系遺伝”にみえる家系よりも有意に多いこと、母方親族では父方親族よりも罹患者が多いことなどを報告し、mtDNA による母系遺伝またはゲノムインプリンティングが関与している可能性を指摘した³⁾。

しかし、こうした解析においては、たとえば父親よりも母親のほうが面接を受ける機会が多いといったさまざまなバイアスが関与することや、う

つ病の罹患率が女性で2倍であることなど、多くの攪乱因子が介在することから、こうした家系の分離分析によって双極性障害のような複雑疾患における母系遺伝の関与を検討することは無理があると考えられた⁴⁾。

ミトコンドリア病患儿の母親15名を、同程度の重症度の劣性遺伝病の母親である対照群17名と比較したところ、うつ病などの精神疾患が前者では15名中10名と、対照群(17名中2名)より有意に多く、mtDNA がうつ病の脆弱性に関連していると考えられた⁵⁾。

● 双極性障害とmtDNA多型

McMahon らは母系遺伝に矛盾しない双極性障害家系の発端者で mtDNA の塩基配列解析を行い、見出された多型のうち4つが患者で多くみられたが、多重検定の補正を行うと有意ではない、と報告した⁶⁾。このうち、アミノ酸置換を伴うものは10398 A>G の1つだけであった。10398 G 多型は、アジア人に多くみられるマクロハプログループ M を特徴づけるものであり⁷⁾、著者らは10398 G/8701 G のハプロタイプ、すなわちマクロハプログループ M をもつサイブリッド (mtDNA

をもたない ρ^0 細胞を被験者の血小板と融合させて作った融合細胞。核遺伝子の影響を除外して、特定の mtDNA 排列による機能変化を調べるために用いられる)では 10398 A/8701 A に比べてミトコンドリア内のカルシウムレベルが有意に低いことを見出した⁸⁾。なお、その後のより細かくハプログループを分けた検討では、5460 G>A などに特徴づけられるハプログループ G3/G をもつサイブリッドでカルシウム濃度が低いことや、13651 A>G で特徴づけられる D4a ではカルシウム濃度が高いことがわかった⁹⁾。

当初、著者らの変異検索の結果でも 10398 A>G との関連がみられたが¹⁰⁾、他のサンプルではこの関連は支持されていない^{11,12)}。また、双極性障害と関連するハプログループを検討したところ、ハプログループ N9a が多くみられた¹³⁾。N9a を特徴づける 12358 A>G をもつサイブリッドでは細胞質のカルシウム反応が高いことから双極性障害との関連を調べたところ、12358 G が有意に関連していたが、これも独立サンプルでは確認されなかった¹³⁾。

2007 年以来、数千人単位でのゲノムワイド関連解析(GWAS)が報告されるようになり、これまで報告された双極性障害における数百人単位での遺伝子多型の研究は擬陽性所見が多かったと考えられるようになってきた。いまのところ、GWAS では核ゲノムのみに焦点が当てられているが、GWAS に用いられているアレイには 100 個以上の mtDNA のプローブが含まれていることから、近い将来、数千人単位での mtDNA の関連解析の結果が報告されると期待される。

● ミトコンドリア病との併発

1992 年に、Suomalainen らは制止の強い、重症の反復性うつ病を主症状とする家族性慢性進行性外眼筋麻痺(CPEO)患者を報告した¹⁴⁾。家系内の他の罹患者も、うつ病を有していた。この症例では心筋、骨格筋よりも多くの mtDNA 欠失が脳で見出されたことから、mtDNA の蓄積が気分障害を引き起こすことが示唆された。

その後、気分障害を併発するミトコンドリア病の症例は多く報告されているが^{15,16)}、症状記載に

とどまっている報告が多く、信頼性のある精神科診断が行われた報告はほとんどなかった。Fattal らは構造化面接法である MINI(Mini International Neuropsychiatric Interview)を用い、ミトコンドリア病患者 36 名において DSM-IV(アメリカ精神医学会が作成し、事実上の世界標準となっている診断基準)に基づいて診断を行った¹⁷⁾。その結果、54%が大うつ病、17%が双極性障害と、高率で気分障害を併発していた。

● 気分障害を併発するミトコンドリア病

気分障害を併発するミトコンドリア病としては MELAS の報告も多いが¹⁸⁾、常染色体優性遺伝 CPEO(adCPEO)において気分障害を伴うことは多くの教科書にも記されており^{19,20)}、ほぼコンセンサスになっているといえよう。adCPEO の原因遺伝子のうち、*ANT1*²¹⁾、*Twinkle*²²⁾、*POLG1*²³⁾、*RRM2B*²⁴⁾、および *OPA1*²⁵⁾において、うつ病や双極性障害の併発が報告されている。もう 1 つの CPEO の原因遺伝子、*POLG2*²⁶⁾については、まだ報告が少なく、気分障害併発例の報告はない。*POLG1*(ポリメラーゼ γ)の変異はミトコンドリア劣性失調症候群(mitochondrial recessive ataxia syndrome: MIRAS)を引き起こすことも報告されているが、MIRAS 患者の半数以上がうつ病を含む精神症状を呈することが報告されている²⁷⁾。

これらの研究では DSM 診断がなされていることがほとんどないため、“うつ”の記載があっても精神医学的に“うつ病(大うつ病)”なのか、“双極性障害”なのかは不明である。DSM-IV 診断が行われた研究では、家系中の存命中の CPEO 患者 4 名全員が CPEO 発症前から双極性障害を発症していた²¹⁾。

● 双極性障害とミトコンドリアDNA変異

うつ病を併発する CPEO 患者における脳内 mtDNA 欠失蓄積の報告¹⁴⁾に着目した Stine らは、双極性障害患者死後脳大脳皮質で mtDNA 欠失を Southern blot 法により探索したが、欠失は認めなかった²⁸⁾。しかし、同じサンプルで定量的 PCR 法により再検討したところ、双極性障害患者中 2 名、うつ病患者 1 名で、0.5%程度の共通欠失が認めら

れた²⁹⁾。その後、スタンレー脳バンクの前頭葉サンプルを用いた検討では、さまざまな測定法で欠失に差がないと報告されている³⁰⁻³²⁾が、別の前頭葉サンプルを用いた検討で mtDNA の共通欠失が増加していたという報告もある³³⁾。測定方法や脳部位の差も考えられるが、対象者の差によるものかもしれない。

Munakata らは、双極性障害発症後にミトコンドリア病様の身体症状を呈したが、ミトコンドリア病は否定された患者 6 名で、mtDNA 全周解析を行った。その結果、1 名が比較的まれなホモプラスミー多型 3644C を有しており、この多型を有するサイブリッドではミトコンドリア膜電位が低下していた。また 3644C は、関連研究で双極性障害患者に多くみられた(患者: 9/630, 対照群: 1/734)。これらのことから 3644C は、双極性障害の危険因子であると考えられた¹²⁾。しかし、この所見も独立サンプルで確認する必要がある。

● ミトコンドリア関連遺伝子発現

双極性障害患者の死後脳ではミトコンドリア関連の核遺伝子の発現が低下しており、これがミトコンドリア機能障害を示していると報告された³⁴⁾。死後脳の pH は生前の状態や投薬の影響を強く受けるため³⁵⁾アーチファクトと考えられたが³⁶⁻³⁸⁾、mtDNA ハプログループの影響を受けるとも報告され³⁹⁾、死後脳の pH 低下自体が病態を反映するとの説もあり³⁷⁾、結論は得られていない。

Munakata らは双極性障害患者の死後脳で変化しているミトコンドリア関連核遺伝子を調べ、*LARS2*(mitochondrial leucyl tRNA synthase)の発現増加に着目した⁴⁰⁾。*LARS2* は、mtDNA3243 変異をもつサイブリッドで発現が増加していた。3243 変異は tRNA^{Leu^{UUR}}のアミノアシル化を障害することが報告されており、tRNA^{Leu^{UUR}}のアミノアシル化を行う酵素の遺伝子である *LARS2* の増加は代償的なものと考えられた。そこで、双極性障害患者の死後脳で 3243 変異を高感度法で定量したところ、双極性障害患者 2 名および統合失調症患者 1 名で増加が検出された⁴⁰⁾。これらの症例では、肝でも 3243 変異の増加がみられた。

● モデル動物

上記の mtDNA の解析結果に加え、双極性障害では磁気共鳴スペクトロスコピーで CPEO 患者に類似したエネルギー代謝の障害が報告されていること^{41,42)}、気分安定薬であるリチウムとバルプロ酸が、ともにミトコンドリア外膜の抗アポトーシス蛋白である Bcl-2 を増加させ⁴³⁾ミトコンドリア膜電位を高めることから⁴⁴⁾、気分安定薬の作用点の 1 つがミトコンドリアであると考えられていること⁴⁵⁾と考えあわせ、脳における mtDNA の変異蓄積は双極性障害の原因になりうると考えられた。

そこで Kasahara らは、CPEO の原因遺伝子である *Polg1* の変異を脳特異的に発現させたトランスジェニックマウスを作成した。このマウスでは脳に mtDNA 欠失が蓄積していた⁴⁶⁾。感覚、運動、記憶、学習、情動には明確な異常はなかった。輪回し行動量の解析では明るくなってもしばらく輪回しを続け、暗くなる前から動きはじめるといった日内リズムの異常がみられた。こうした日内リズムの異常は電気けいれん刺激(週 3 回、2 週間)で顕著に改善する一方⁴⁷⁾、三環系抗うつ薬で悪化し、一部のマウスは躁転様の行動変化を示した。また、メスマウスは 4~5 日周期での輪回し行動量の変化を認め、これはリチウム投与により改善した。これらのことから、このマウスは表面的妥当性(症状の類似性)、予測妥当性(患者に有効な薬の有効性)、構成的妥当性(メカニズムの類似性)の 3 つの基準を満たし、双極性障害のモデルマウスとってよいと考えられた。

ミトコンドリアはエネルギー産生のほか、カルシウム制御にも関与するが、このマウスの脳由来単離ミトコンドリアではカルシウム取込み速度が増加していた。また、海馬錐体細胞では代謝型グルタミン酸受容体アゴニスト刺激による細胞質の Ca²⁺ 反応が減弱していた⁴⁸⁾。遺伝子発現解析で、ミトコンドリア遷移性透過の構成成分であるシクロフィリン D(CypD)が低下していたことから、この所見は CypD 低下によるものと考えられた⁴⁸⁾。

おわりに

このように、ミトコンドリア DNA と双極性障害の関連がさまざまな方向から支持されてきたが、すべての報告が一致した方向を示しているわけではなく、さらなる検討が必要であろう。

また、ミトコンドリア機能障害は当然ながら双極性障害に特異的なものではなく、多くの神経変性疾患⁴⁹⁾や身体疾患にも関係する現象である。とはいえ、双極性障害と統合失調症の遺伝的背景の類似性が指摘されているなか、双極性障害が神経変性疾患と共通した病態をもつことは、あらたな方向性を指し示しているともいえる。パーキンソン病では黒質のドパミンニューロンに mtDNA 欠失が蓄積していると報告されており⁵⁰⁾、脳内のどこに mtDNA 変異が蓄積することが気分障害と関連するのかが今後の課題であろう。

文献

- 1) Winokur, G. and Pitts, F.N. Jr. : Affective disorder : VI. A family history study of prevalences, sex differences and possible genetic factors. *J. Psychiat. Res.*, **3** : 113-123, 1965.
- 2) Nass, M.M. et al. : The General Occurrence of Mitochondrial DNA. *Exp. Cell Res.*, **37** : 516-539, 1965.
- 3) McMahon, F.J. et al. : Patterns of maternal transmission in bipolar affective disorder. *Am. J. Hum. Genet.*, **56** : 1277-1286, 1995.
- 4) Kato, T. et al. : Parent-of-origin effect in transmission of bipolar disorder. *Am. J. Med. Genet.*, **67** : 546-550, 1996.
- 5) Boles, R. G. et al. : A high predisposition to depression and anxiety in mothers and other matrilineal relatives of children with presumed maternally inherited mitochondrial disorders. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.*, **137** : 20-24, 2005.
- 6) McMahon, F.J. et al. : Mitochondrial DNA sequence diversity in bipolar affective disorder. *Am. J. Psychiatry*, **157** : 1058-1064, 2000.
- 7) Tanaka, M. et al. : Mitochondrial genome variation in eastern Asia and the peopling of Japan. *Genome Res.*, **14** : 1832-1850, 2004.
- 8) Kazuno, A. A. et al. : Identification of mitochondrial DNA polymorphisms that alter mitochondrial matrix pH and intracellular calcium dynamics. *PLoS Genet.*, **2** : e128, 2006.
- 9) Kazuno, A. A. et al. : Relationships between mitochondrial DNA subhaplogroups and intracellular calcium dynamics. *Mitochondrion*, **8** : 164-169, 2008.
- 10) Kato, T. et al. : Mitochondrial DNA polymorphisms in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.*, **62** : 151-164, 2001.
- 11) Kirk, R. et al. : Mitochondrial genetic analyses suggest selection against maternal lineages in bipolar affective disorder. *Am. J. Hum. Genet.*, **65** : 508-518, 1999.
- 12) Munakata, K. et al. : Mitochondrial DNA 3644T->C mutation associated with bipolar disorder. *Genomics*, **84** : 1041-1050, 2004.
- 13) Kazuno, A. A. et al. : Mitochondrial DNA haplogroup analysis in patients with bipolar disorder. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.*, **150B** : 243-247, 2009.
- 14) Suomalainen, A. et al. : Multiple deletions of mitochondrial DNA in several tissues of a patient with severe retarded depression and familial progressive external ophthalmoplegia. *J. Clin. Invest.*, **90** : 61-66, 1992.
- 15) Kato, T. : The other, forgotten genome : mitochondrial DNA and mental disorders. *Mol. Psychiatry*, **6** : 625-633, 2001.
- 16) Fattal, O. et al. : Review of the literature on major mental disorders in adult patients with mitochondrial diseases. *Psychosomatics*, **47** : 1-7, 2006.
- 17) Fattal, O. et al. : Psychiatric comorbidity in 36 adults with mitochondrial cytopathies. *CNS Spectr.*, **12** : 429-438, 2007.
- 18) Sproule, D. M. and Kaufmann, P. : Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes : basic concepts, clinical phenotype, and therapeutic management of MELAS syndrome. *Ann. NY Acad. Sci. USA*, **1142** : 133-158, 2008.
- 19) Smeitink, J. A. M. et al. : Oxidative phosphorylation in health and disease. Landes Bioscience, Austin, 2004.
- 20) Berdanier, C. D. : Mitochondria in health and disease. CRC Press, Boca Raton, 2005.
- 21) Siciliano, G. et al. : Autosomal dominant external ophthalmoplegia and bipolar affective disorder associated with a mutation in the ANT1 gene. *Neuromuscul. Disord.*, **13** : 162-165, 2003.
- 22) Spelbrink, J. N. et al. : 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.
- 23) Mancuso, M. et al. : POLG mutations causing ophthalmoplegia, sensorimotor polyneuropathy, ataxia, and deafness. *Neurology*, **62** : 316-318, 2004.
- 24) Tynnismaa, H. et al. : A heterozygous truncating mutation in RRM2B causes autosomal-dominant progressive external ophthalmoplegia with multiple mtDNA deletions. *Am. J. Hum. Genet.*, **85** : 290-295, 2009.
- 25) Milone, M. et al. : Mitochondrial disorder with OPA1 mutation lacking optic atrophy. *Mitochondrion*, **9** : 279-281, 2009.
- 26) Longley, M. J. et al. : Mutant POLG2 disrupts DNA polymerase gamma subunits and causes progressive external ophthalmoplegia. *Am. J. Hum. Genet.*, **78** : 1026-1034, 2006.
- 27) Hakonen, A. H. et al. : Mitochondrial DNA polymerase W748S mutation : a common cause of autosomal recessive ataxia with ancient European origin. *Am. J. Hum. Genet.*, **77** : 430-441, 2005.

- 28) Stine, O. C. et al. : The possible association between affective disorder and partially deleted mitochondrial DNA. *Biol. Psychiatry*, **42** : 311-316, 1993.
- 29) Kato, T. et al. : Increased levels of a mitochondrial DNA deletion in the brain of patients with bipolar disorder. *Biol. Psychiatry*, **42** : 871-875, 1997.
- 30) Kakiuchi, C. et al. : Quantitative analysis of mitochondrial DNA deletions in the brains of patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, **8** : 515-522, 2005.
- 31) Sabunciyanyan, S. et al. : Quantification of total mitochondrial DNA and mitochondrial common deletion in the frontal cortex of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *J. Neural. Transm.*, **114** : 665-674, 2007.
- 32) Fuke, S. et al. : Quantitative analysis of the 4977-bp common deletion of mitochondrial DNA in post-mortem frontal cortex from patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Neurosci. Lett.*, **439** : 173-177, 2008.
- 33) Shao, L. et al. : Mitochondrial involvement in psychiatric disorders. *Ann. Med.*, **40** : 281-295, 2008.
- 34) Konradi, C. et al. : Molecular evidence for mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, **61** : 300-308, 2004.
- 35) Li, J. Z. et al. : Systematic changes in gene expression in postmortem human brains associated with tissue pH and terminal medical conditions. *Hum. Mol. Genet.*, **13** : 609-616, 2004.
- 36) Iwamoto, K. et al. : Altered expression of mitochondria-related genes in postmortem brains of patients with bipolar disorder or schizophrenia, as revealed by large-scale DNA microarray analysis. *Hum. Mol. Genet.*, **14** : 241-253, 2005.
- 37) Sun, X. et al. : Downregulation in components of the mitochondrial electron transport chain in the postmortem frontal cortex of subjects with bipolar disorder. *J. Psychiatry Neurosci.*, **31** : 189-196, 2006.
- 38) Vawter, M. P. et al. : Mitochondrial-related gene expression changes are sensitive to agonist-pH state : implications for brain disorders. *Mol. Psychiatry*, **11** : 615, 663-679, 2006.
- 39) Rollins, B. et al. : Mitochondrial variants in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *PLoS One*, **4** : e4913, 2009.
- 40) Munakata, K. et al. : Mitochondrial DNA 3243 A>G mutation and increased expression of LARS2 gene in the brains of patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, **57** : 525-532, 2005.
- 41) Kato, T. and Kato, N. : Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. *Bipolar Disord.*, **2** : 180-190, 2000.
- 42) Dager, S. R. et al. : Brain metabolic alterations in medication-free patients with bipolar disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, **61** : 450-458, 2004.
- 43) Chen, G. et al. : The mood-stabilizing agents lithium and valproate robustly increase the levels of the neuroprotective protein bcl-2 in the CNS. *J. Neurochem.*, **72** : 879-882, 1999.
- 44) Bachmann, R. F. et al. : Common effects of lithium and valproate on mitochondrial functions : protection against methamphetamine-induced mitochondrial damage. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, **12** : 805-822, 2009.
- 45) Quiroz, J. A. et al. : Mitochondrially mediated plasticity in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, **33** : 2551-2565, 2008.
- 46) Kasahara, T. et al. : Mice with neuron-specific accumulation of mitochondrial DNA mutations show mood disorder-like phenotypes. *Mol. Psychiatry*, **11** : 577-593, 2006.
- 47) Kasahara, T. et al. : A marked effect of electroconvulsive stimulation on behavioral aberration of mice with neuron-specific mitochondrial DNA defects. *PLoS One*, **3** : e1877, 2008.
- 48) Kubota, M. et al. : Abnormal Ca²⁺ dynamics in transgenic mice with neuron-specific mitochondrial DNA defects. *J. Neurosci.*, **26** : 12314-12324, 2006.
- 49) Schapira, A. H. : Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases. *Neurochem. Res.*, **33** : 2502-2509, 2008.
- 50) Bender, A. et al. : High levels of mitochondrial DNA deletions in substantia nigra neurons in aging and Parkinson disease. *Nat. Genet.*, **38** : 515-517, 2006.

* * *