

のGWASデータを眺めると、ANK3とDGKH中のSNPが、この基準を下回り、それに続くのがCACNA1C中のSNPということになる。ただし、このような非常に厳しい基準の有意差を検出しようと思うと、必要とされるサンプル数も膨大となるため、DGKHの関連を同定した研究は、その点で十分とはいえない。そのため、現状ではANK3が最も有望な候補遺伝子と考えられる。実際に、ANK3中のSNPと双極性障害の関連は、ゲノムワイドな有意水準を満たすようなものではないが、Ferreiraらのメタ解析以外のGWASや、他の再現研究でも報告されている<sup>29,30,33</sup>。また、われわれの研究でも、Ferreiraらの報告でゲノムワイドな有意差を示したSNPのうち1つが、東アジア人4,000人以上を用いた解析で、わずかではあるが有意に関連することを見いだしている<sup>35</sup>。とはいえ、複数のGWASでゲノムワイドな有意水準での関連を認めただけではないし、またANK3は全長36万塩基対とサイズが大きいいため、遺伝子中のどこかで偶然に強い関連が認められる可能性が十分にある。こういった現状を鑑みると、確固たる双極性障害のリスク変異はいまだ同定されていない、といわざるをえない。

## 2. ポストGWAS

さまざまな形質を対象としたGWASが多数行われた結果、2010年6月の時点で、計165の形質について、904個のゲノムワイドな有意水準で関連する遺伝子座が報告されている<sup>19</sup>。このように、GWASは多くの発見をもたらした。しかし一方で、数少ない例外(加齢性黄斑変性症とCFH、ARMS2/HTRA1の関連など)を除き、頻度の高いSNPが単独で複雑疾患の発病リスクに与える影響は、ゲノムワイドな有意水準で関連しているものであっても非常に小さいことがわかってきた(オッズ比1.1~1.5倍程度)。そして、ゲノムワイドな関連部位が複数同定されている疾患であっても、それらによって説明できる疾患の遺伝率は、ごくわずかなものであった。この現象は、「失われた遺伝率(missing

heritability)<sup>25</sup>」とも表現されているが、残りの遺伝率の、少なくとも一部を説明するものとして、ポストGWAS時代に注目を集めているのが、GWASでは十分に調べることができなかった「稀な変異」である。

稀な変異が注目されている背景としては、このような状況とともに、次世代シーケンサーの開発・普及が進んだことがあげられる。次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析は、これまでのシーケンス技術とは異なり、短い遺伝子配列を、並列に多数解析することによって、高いアウトプットを実現する。具体的には、2011年1月時点で最新型のイルミナ社の装置(HiSeq2000)を使用すると、1日で最大250億塩基分(ヒトゲノム1コピーをおよそ8回分)の配列データを取得することができる。

この技術を用いた全ゲノム・全エクソーム(すべてのエクソンを含む領域)解析の報告は右肩上がりに増えており、これまで知られていなかったメンデル型遺伝病の原因遺伝子を新たに同定したという報告も、相次いでなされている<sup>34</sup>。現時点では、まだ精神疾患と明確に関連する稀な変異の報告はなされていないが、すでに大規模な精神疾患患者の全ゲノム・全エクソーム解析が米国を筆頭に開始されており、これらの結果が報告されるのも時間の問題と思われる。また、米国の国立ヒトゲノム研究所(NHGRI)、英国のウェルカムトラスト・サンガー研究所、北京遺伝子研究所(BGI)が中心となった国際コンソーシアムが行っている1,000ゲノムプロジェクト<sup>15</sup>では、1,000人の全ゲノムを解析し、GWASで対象とされなかったような頻度が低いSNPを含む、さらに網羅的なヒト遺伝子の多様性のカタログを作成することが目指されている。この新たなカタログを用いた次世代関連解析、次世代GWASも、今後は行われると予想される。

こういった手法によって同定されることが期待される、稀だが比較的強いリスクとなる変異は、その後の研究の結果次第では、病態の解明、

新たな診断・治療法の開発に直結する可能性がある。いまだ本質的な病態・治療法などが明らかになっていない双極性障害に関しても、そういった変異が同定されることが期待される。

### 3 リチウムの分子作用メカニズム

リチウムは、いうまでもなく双極性障害の第一選択薬であるが、一価の陽イオンという単純な構造ゆえに、その生物学的影響は多岐にわたり、薬理作用の分子メカニズムについては断片的にしか知られていない。ここでは、リチウムの薬理作用に関する2つの主要な仮説を、比較的新しい知見を含めて紹介する。

#### 1. イノシトール枯渇仮説

リチウムは、抗うつ薬、抗躁作用を有する抗精神病薬とは異なり、その作用がモノアミンの受容体、トランスポーター、代謝酵素などへの直接的なものを介しているとは考えられない。そこで、その作用ターゲットとして注目されたのが、細胞内セカンドメッセンジャー系、中でもイノシトールリン脂質シグナル伝達系 (phosphatidylinositol lipids signaling system; PI系) である。

リチウムとPI系の関連を最初に示したのは、Allisonらによる1970年代の研究で、リチウム投与後、ラットの皮質でイノシトールがおおよそ30%低下し、イノシトール1リン酸 (inositol monophosphate; IP1) が増加するという報告がなされた<sup>12)</sup>。引き続いて、この反応が、リチウムによるイノシトール1リン酸脱リン酸化酵素 (Inositol monophosphatase; IMPase) の阻害を介したものであることが示された<sup>18,27)</sup>。また、この作用は非競合的なものであるため、基質(この場合はIP1)が増加している状態であればあるほど、阻害作用が強くなる<sup>13,18)</sup>。そのため、患者でPI系のターンオーバーが活性化しているような状態があるとすれば、リチウムは健常者の精神状態に大きな影響を及ぼさない一方で、患者には治療効果を及ぼすことが説明で

きる<sup>4)</sup>。これらのデータをもとに提唱されたのが、リチウムのイノシトール枯渇仮説 (inositol depletion hypothesis) である<sup>9)</sup>。

この仮説を証明するためには、PI系の変化が実際に双極性患者の脳内で起こっているかどうかを検討する必要がある。磁気共鳴スペクトロスコピー (magnetic resonance spectroscopy; MRS) を用いた研究では、特にエピソード時に、PI系の変化が起きていることが示唆されている<sup>31)</sup>。しかしながら、薬剤と精神状態との複雑な相互作用や、MRSの技術的問題などによって、データの解釈が困難となるため、患者生体脳でのPI系の変化についての結論はまだ得られていない。

また、IMPaseの選択的阻害がリチウムと同様の治療効果を示すかどうかを検討することによっても、この仮説を検証することができると考えられるが、残念ながら、十分に脳内に浸透して機能する薬物はいまだ開発されていない。選択的IMPase阻害剤そのものは開発されているので<sup>3)</sup>、さらなる改良によって脳内で作用する薬物の開発を目指すか、またはIMPaseが阻害された結果、変化する細胞内シグナルを調整するような薬物の効果を評価することが望まれる。

これらの知見をまとめると、リチウムがIMPaseを阻害すること自体は間違いないが、それが臨床的作用に繋がっているかについては、さらなる検討が必要と考えられる。

#### 2. GSK3仮説

glycogen synthase kinase-3 (GSK3) は、グリコーゲン合成酵素をリン酸化して阻害するキナーゼとして同定された分子で、GSK3 $\alpha$ とGSK3 $\beta$ の2つのアイソフォームがある。いずれのアイソフォームも、グリコーゲン合成酵素の他、 $\beta$ -cateninやCREB (cAMP response element binding protein) などの転写因子、アルツハイマー病などで異常な蓄積が観察されるTauタンパク質をはじめとした、多数の分子を基質とする。また、さまざまな細胞内シグナル

伝達に関わるAkt (protein kinase Bとも呼ばれる)や、胚発生や発がんなどに関連したシグナルを伝達するWnt経路の下流に位置し、これらによる調節を受ける。

1996年にKleinらは、リチウムがGSK3の阻害作用を有していることを報告し、リチウムが胚発生に与える影響は、IMPaseの阻害ではなく、この作用によることを示した<sup>21)</sup>。また、GSK3が神経変性やアポトーシスを促進する作用を持つ<sup>10,20,24)</sup>一方、リチウムは神経保護作用を有する。GSK3  $\beta$ は概日時計の調整に関わる転写抑制因子であるRev-erb  $\alpha$ を安定化させる作用をもち、リチウムはRev-erb  $\alpha$ を分解し、概日リズム形成に重要な時計遺伝子であるBMAL1を活性化する<sup>37)</sup>。これらのデータから、リチウムの治療効果は、GSK3の阻害を介しているのではないかと考えられるようになった。また、動物モデルを用いた行動実験でも、GSK3  $\beta$ の阻害がリチウムに類似した効果を示すことが示唆されている<sup>8,17)</sup>。

リチウムのGSK3阻害作用の一部は、マグネシウムイオンとの競合による直接的阻害によると考えられており<sup>28)</sup>、臨床に用いられる濃度のリチウムは、通常の細胞内におけるマグネシウムイオン濃度下で、GSK3の活性をおよそ半分にする程度の阻害作用を示す<sup>28)</sup>。一方リチウムは、Aktの活性化を介して、間接的にGSK3を阻害することも知られている<sup>8,11)</sup>。最近、この間接的なGSK3阻害において、 $\beta$ -arrestin 2というタンパク質が重要な役割を担っていることが報告されている。

Aktは、PI3キナーゼ(Phosphoinositide 3-kinase; PI3K)によるリン酸化を受け活性化されるとGSK3を抑制し、プロテインホスファターゼ2 (Protein phosphatase 2; PP2A)によって脱リン酸化されると不活性化されることが知られており、後者の反応は、 $\beta$ -arrestin 2が足場タンパクとして機能し、PP2A・Aktと複合体を形成することによって促進される<sup>7)</sup>。Beaulieuらは、この複合体形成が0.5~1.0mEqのリチウム投

与によって阻害されること、 $\beta$ -arrestin 2ノックアウトマウスでは、リチウムによるGSK3  $\beta$ とAktのリン酸化および、マウスへの抗うつ・抗不安様効果がみられないことを示し、 $\beta$ -arrestin 2がリチウムの薬理作用に重要な役割を果たす可能性を提示している<sup>6)</sup>。

冒頭で述べたように、GSK3を含むシグナル伝達経路は、その上流、下流ともに多数の分子が知られている。その中で、どの経路が特に治療効果と強く関係しているのかを検討することが、引き続き重要と考えられる。

### 3. 課題と今後への展望

リチウムの分子作用メカニズムについて、2つの主要な仮説を紹介したが、これらは、2つのうちどちらかが正しい、というのではなく、両者の作用の相乗効果により、臨床効果を発揮している可能性もある

今後、これらの基礎研究から得られた知見をもとに開発された新薬の臨床研究が行われれば、そういったことについても、より詳細に検討することができると期待される。IMPase阻害剤については、上述のように脳内で十分に作用する薬剤が開発されていないが、選択的GSK3阻害剤であるTideglusibは、すでに進行性核上性麻痺の適応を得ており、Tauのリン酸化抑制を介した効果を期待して、アルツハイマー病に対しても治験が行われている。双極性障害についての治験も、遠くないうちに行われるかもしれない。

ただ、こういった臨床研究の前段階として、動物モデルを用いた研究などによる有効性の検討が十分に行われるべきである。しかしながら、現在用いられている気分障害の動物モデルは、十分な妥当性を有しているとはいえない。例えば、よく使用される強制水泳、学習性無力などのモデルは、既存の薬物と共通した作用をもつ治療法のスクリーニングには効果的であるが、病態の一部を適切に反映しているかどうかを示す構成概念妥当性は不十分である。

ヒトでのゲノム研究から、たとえ稀であって

も、確実な双極性障害の原因遺伝子が同定されれば、より妥当性の高いモデル動物を作製することも可能となる。このような遺伝子変異を同定し、これを元に動物モデルを作製することが、画期的な新薬の開発には不可欠と考えられる。

#### 文献

- 1) Allison JH, Blisner ME, Holland WH et al : Increased brain myo-inositol 1-phosphate in lithium-treated rats. *Biochem Biophys Res Commun* 71 : 664-670, 1976
- 2) Allison JH, Stewart MA : Reduced brain inositol in lithium-treated rats. *Nat New Biol* 233 : 267-268, 1971
- 3) Atack JR : Inositol monophosphatase inhibitors-lithium mimetics? *Med Res Rev* 17 : 215-224, 1997
- 4) Baraban JM : Toward a crystal-clear view of lithium's site of action. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91 : 5738-5739, 1994
- 5) Baum AE, Akula N, Cabanero M et al : A genome-wide association study implicates diacylglycerol kinase eta (DGKH) and several other genes in the etiology of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 13 : 197-207, 2008
- 6) Beaulieu JM, Marion S, Rodriguiz RM et al : A beta-arrestin 2 signaling complex mediates lithium action on behavior. *Cell* 132 : 125-136, 2008
- 7) Beaulieu JM, Sotnikova TD, Marion S : Lefkowitz RJ, Gainetdinov RR, Caron MG. An Akt/beta-arrestin 2/PP2A signaling complex mediates dopaminergic neurotransmission and behavior. *Cell* 122 : 261-273, 2005
- 8) Beaulieu JM, Sotnikova TD, Yao WD et al : Lithium antagonizes dopamine-dependent behaviors mediated by an AKT/glycogen synthase kinase 3 signaling cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 : 5099-5104, 2004
- 9) Berridge MJ, Downes CP, Hanley MR : Neural and developmental actions of lithium: a unifying hypothesis. *Cell* 59 : 411-419, 1989
- 10) Bijur GN, De Sarno P, Jope RS : Glycogen synthase kinase-3beta facilitates staurosporine- and heat shock-induced apoptosis. Protection by lithium. *J Biol Chem* 275 : 7583-7590, 2000
- 11) Chalecka-Franaszek E, Chuang DM : Lithium activates the serine/threonine kinase Akt-1 and suppresses glutamate-induced inhibition of Akt-1 activity in neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96 : 8745-8750, 1999
- 12) Chen G, Henter ID, Manji HK : Translational research in bipolar disorder: emerging insights from genetically based models. *Mol Psychiatry* 15 : 883-895, 2010
- 13) Cornish-Bowden : A Why is uncompetitive inhibition so rare? A possible explanation, with implications for the design of drugs and pesticides *FEBS Lett* 203 : 3-6, 1986
- 14) Dudbridge F, Gusnanto A : Estimation of significance thresholds for genomewide association scans. *Genet Epidemiol* 32 : 227-234, 2008
- 15) Durbin RM, Abecasis GR, Altshuler DL et al : A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature* 467 : 1061-1073, 2010
- 16) Ferreira MA, O'Donovan MC, Meng YA et al : Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet* 40 : 1056-1058, 2008
- 17) Gould TD, Einat H, Bhat R et al : AR-A014418, a selective GSK-3 inhibitor, produces antidepressant-like effects in the forced swim test. *Int J Neuropsychopharmacol* 7 : 387-390, 2004
- 18) Hallcher LM, Sherman WR : The effects of lithium ion and other agents on the activity of myo-inositol-1-phosphatase from bovine brain. *J Biol Chem* 255 : 10896-10901, 1980
- 19) Hindorff LA JH, Mehta JP, Manolio A : Catalog of Published Genome-Wide Association Studies: Available at : [www.genome.gov/gwastudies](http://www.genome.gov/gwastudies).
- 20) King TD, Bijur GN, Jope RS : Caspase-3 activation induced by inhibition of mitochondrial complex I is facilitated by glycogen synthase kinase-3beta and attenuated by lithium. *Brain Res* 919 : 106-114, 2001
- 21) Klein PS, Melton DA : A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93 : 8455-8459, 1996
- 22) Kubota M, Kasahara T, Iwamoto K et al : Therapeutic implications of down-regulation of cyclophilin D in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 13 : 1355-1368, 2010
- 23) Lee MT, Chen CH, Lee CS et al : Genome-wide association study of bipolar I disorder in the Han Chinese population. *Mol Psychiatry*, 2010
- 24) Lucas JJ, Hernandez F, Gomez-Ramos et al : Decreased nuclear beta-catenin, tau hyperphosphorylation and neurodegeneration in GSK-3beta

- conditional transgenic mice. *Embo J* 20 : 27-39, 2001
- 25) Manolio TA, Collins FS, Cox NJ et al : Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 461 : 747-753, 2009
- 26) Mill J, Tang T, Kaminsky Z et al : Epigenomic profiling reveals DNA-methylation changes associated with major psychosis. *Am J Hum Genet* 82 : 696-711, 2008
- 27) Naccarato WF, Ray RE, Wells WW : Biosynthesis of myo-inositol in rat mammary gland. Isolation and properties of the enzymes. *Arch Biochem Biophys* 164 : 194-201, 1974
- 28) Ryves WJ, Harwood AJ : Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 by competition for magnesium. *Biochem Biophys Res Commun* 280 : 720-725, 2001
- 29) Schulze TG, Detera-Wadleigh SD, Akula N et al : Two variants in Ankyrin 3 (ANK3) are independent genetic risk factors for bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 14 : 487-491, 2009
- 30) Scott LJ, Muglia P, Kong XQ et al : Genome-wide association and meta-analysis of bipolar disorder in individuals of European ancestry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106 : 7501-7506, 2009
- 31) Silverstone PH, McGrath BM, Kim H : Bipolar disorder and myo-inositol: a review of the magnetic resonance spectroscopy findings. *Bipolar Disord* 7 : 1-10, 2005
- 32) Sklar P, Smoller JW, Fan J et al : Whole-genome association study of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 13 : 558-569, 2008
- 33) Smith EN, Bloss CS, Badner JA et al : Genome-wide association study of bipolar disorder in European American and African American individuals. *Mol Psychiatry* 14 : 755-763, 2009
- 34) Ng SB, Nickerson DA, Bamshad MJ et al : Massively parallel sequencing and rare disease. *Hum Mol Genet* 19 : R119-124, 2010
- 35) Takata A, Kim SH, Ozaki N et al : Association of ANK3 with bipolar disorder confirmed in East Asia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2011
- 36) WTCCC : Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 447 : 661-678, 2007
- 37) Yin L, Wang J, Klein PS et al : Nuclear receptor Rev-erbalpha is a critical lithium-sensitive component of the circadian clock. *Science* 311 : 1002-1005, 2006

\* \* \*



気分障害の生物学的研究の最新動向—DSM, ICD 改訂に向けて\*

## うつ病の精神薬理・生化学的研究を概観する\*\*

神庭重信<sup>1)</sup>

### Key words

Depression, BDNF, Neurogenesis, Neuroinflammation, Antidepressant

### はじめに

うつ病が単一遺伝子疾患ならば、まず遺伝子の同定作業を行い、その遺伝子を操作したモデル動物を作製し、モデルの妥当性を検証する、という常套手段で研究を進めることができる。しかしうつ病は多因子多遺伝子疾患なので、この手段が容易には通用しない。したがって、うつ病の生物学的研究は、抗うつ薬やうつ状態を生む薬物の薬理学的研究に依拠するところが多くなる。ところが薬理作用といっても無数にある。ECT (electroconvulsive therapy) の効果もまたしかりである。その中で注目されてきた対象は、モノアミン系の構成要素や、その時々他の研究領域で注目された物質であることが多かった。たとえば、伝達物質、受容体、G 蛋白、cyclic AMP であり、最近

ではプロテインキナーゼ、転写調節因子、そして神経栄養因子などである。

うつ病研究のもう 1 つのロジスティックは、動物にストレスを与えうつ病と類似した状態を作り出し、この時の脳内変化を調べる、という方法である。抗うつ薬や ECT により、モデル動物の脳変化が修復される場合には、与えたストレスによりうつ病の脳病態を再現できている可能性があると考えられる。

以下に、一部のうつ病では、微細な神経傷害が起きているのではないかと、そして抗うつ薬はこの傷害を修復することで、情動の神経回路が再び正常に働くように作用しているのではないかと、とする神経傷害仮説を中心に、最近注目されているうつ病の精神薬理・生化学的研究の概略を紹介したい。

### モノアミン仮説から神経傷害仮説へ

周知のように、これまで臨床的に有効性が示されてきた抗うつ薬の多くは、シナプス間隙のモノアミン(セロトニン、ノルアドレナリン、ドーパミン)レベルを増加させる作用を持っている<sup>1)</sup>。MAO (monoamine oxidase inhibitor) 阻害薬や ECT にしてもそうであり、機序は異なっても、

2010 年 8 月 25 日受稿, 2011 年 2 月 15 日受理

\* 第 38 回精神研シンポジウム (2009 年 12 月より)

\*\* Overview of Psychopharmacology and Neurochemistry of Depression

1) 九州大学大学院医学研究院精神病態医学 (〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1), KANBA Shigenobu: Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

0488-1281/11/ ¥500/論文/JCOPY

モノアミンを増やすことがうつ病の回復に促進的に働くことは確からしい。では、“うつ病では、モノアミンが低下しているのか”という点、この可能性は30年近くいわれ続けているものの、確実なことは、うつ病者の脳内モノアミン・レベルを測定できるテクノロジーの進歩を待たねばならない。

そこで、薬物を用いて人工的に脳内モノアミン・レベルを低下させ、それにつれて気分が変化するかどうかを観察する方法が考案されている<sup>14)</sup>。たとえば、トリプトファン欠乏食を摂取すると、脳内のセロトニン・レベルを減らすことができる。SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) で改善したうつ病患者にトリプトファン欠乏食を摂ってもらったところ、SSRI で改善したうつ病が再燃したという。同様に、脳内ノルアドレナリン産生を阻害する $\alpha$ メチルパラチロジンを服用すると、ノルアドレナリン取り込み阻害薬で改善したうつ病が再燃する。ところが、健常者では、これらの脳内モノアミン・レベルを低下させてもうつ病にはならない。したがって、モノアミン取り込み阻害薬で改善したうつ病では、そのモノアミンの低下がうつ病の病態形成に関与することは確かだろう。一方、脆弱性を持たない健常者では回路機能が代償されるからであろうか、モノアミン・レベルを低下させても、気分の恒常性は保たれる。すると患者の持つ脆弱性は、いったい何なのか、という疑問が残る。

これもよく知られているように、抗うつ薬の作用発現には数週間かかるので、急性投与で観察されるモノアミンの増加だけでは、抗うつ薬の作用は説明されたことにならない。そこで研究の対象となったのが、モノアミンの増加に二次的に反応する受容体のダウンレギュレーションであり、さらに細胞内情報伝達系に関与する物質、たとえばG蛋白、cyclic AMP、プロテインキナーゼ、転写調節因子などであった。なかでも受容体のダウンレギュレーションは一時期かなり注目された。ところがSSRIがダウンレギュレーションを起こさないことがわかると、やがて関心は薄れ、他の

薬理作用を求めて研究が進められた。

こうした研究の中で、抗うつ薬を慢性投与すると、転写調節因子 CREB とその活性化型 pCREB が海馬や大脳皮質で増加することがわかった<sup>12)</sup>。pCREB は神経栄養因子 BDNF の転写を促進する。BDNF は神経細胞の維持・生存あるいは可塑性に欠かせない物質であるため、抗うつ薬の持つ BDNF 増加作用は高い関心を集めた<sup>2-5,8-10)</sup>。

BDNF 増加作用が注目されるもう1つの理由は、動物に数々のストレスを慢性負荷すると神経細胞障害が起こる、という発見と整合性があったからである。すなわち、ストレスを受けた動物では、海馬 CA3 の錐体細胞の先端樹上突起が退縮し、興奮性入力シナプス部位であるスパインの数が減少する<sup>13)</sup>。しかも、ストレス負荷時には海馬などで BDNF も減少する<sup>8,9)</sup>。さらには、慢性のうつ病患者で、海馬や前頭皮質の縮小あるいは脳室の拡大が MRI 研究で報告され<sup>8,9)</sup>、一部のうつ病では、神経傷害が起きている可能性が示唆されたからである。

抗うつ薬はしたがって、モノアミン・レベルを上げ、これが細胞内の CREB を誘導し、BDNF 産生を高め、ストレスにより傷害を受けた神経細胞を修復して、情動回路の機能を正常化させる、という仮説が成り立つ。これが神経傷害仮説(神経可塑性仮説)の骨子である。

臨床研究では、うつ病者の死後脳で BDNF の発現が低下していたと報告されている<sup>3)</sup>。またうつ病患者では血清中 BDNF レベルが減少しており、抗うつ薬治療により正常化することも報告されている(ただし、血清中 BDNF の由来は血小板であり、脳内の BDNF レベルとの関係は明確ではない)。

神経障害仮説と関係して注目されている、もう1つの脳内現象に神経新生(neurogenesis)がある<sup>2,7)</sup>。以前は、成体脳では新たに神経細胞は作られないと考えられていた。ところが近年の研究は、海馬歯状回顆粒下細胞層や側脳室外壁の脳室下層といった脳内部位において、神経新生が生じることが明らかにした。

神経新生は BDNF により活発になる。一方、種々のストレスは海馬神経新生を抑制する。逆に、抗うつ薬や ECT によって、海馬の神経新生は促進される。マウスの海馬神経新生を X 線照射によって阻害すると、抗うつ薬慢性投与に伴う行動変化が生じなくなる。

このように、抗うつ薬は BDNF を増加させ、それが海馬において神経新生を促進し、その結果として抗うつ効果が生じている可能性がある。ちなみに、リチウム、パルプロ酸、カルバマゼピンにも海馬神経新生を活性化する作用がある。

### 神経傷害仮説が抱える未解決問題

うつ病を神経傷害で説明するこの仮説も、さらにさまざまな角度からの検討を要する。まず、抗うつ薬が BDNF を増加させること、あるいはストレスがこれを減少させること自体が必ずしも再現性をもって報告されていない。加えて、BDNF の機能は脳部位により異なるらしい。うつ病モデル動物において、BDNF を海馬に直接投与すると抗うつ薬様の効果を発揮する。しかし、腹側被蓋領域に投与すると逆にうつ状態が生まれてしまう。側坐核で BDNF の発現をブロックすると抗うつ薬様の効果が現れる。前脳の BDNF とその受容体をノックアウトしてもうつ状態が現れない、などである<sup>3)</sup>。

抗うつ薬は BDNF を増やすだけでなく、BDNF 受容体 TrkB のシグナル伝達も改善する。しかし、BDNF 受容体の研究もいまだ十分に行われているとは言い難い<sup>3)</sup>。BDNF 受容体の 1 つ、p75 neurotrophin の役割はいまだ不明である。BDNF の前駆体である pro-BDNF も複雑な作用を持つ。Pro-BDNF は TrkB の活性化を阻害し、あるいはまた p75 neurotrophin を介して、うつ状態を惹起すると考えられている。

ストレスによる神経傷害や神経新生抑制とうつ状態との相関も大まかな動物行動(強制水泳テストなど)でしか調べられていない。そもそも与えたストレスで起こるうつ状態は、人のどのようなうつ状態と類似しているのだろうか。ストレスの

与え方によっては、うつ病よりも PTSD に類似しているようにも思える。

さらには、神経傷害仮説で注目される“海馬”は情動回路の中心的な部位ではない。うつ病の症状は、気分の障害を中心として、さまざまな脳領域の障害を巻き込んで現れる。海馬の傷害がうつ病の記憶障害と関連するとは考えても、情動にどのような役割を持つかが明確ではない。視床下部、大脳辺縁系、報酬回路、脳幹など、うつ病の症状と直結する部位での検討がほとんどなされていない。

いずれにせよ、これらの仮説が事実かどうかは、うつ病者の脳で、神経損傷や神経新生の低下、およびその背景にある BDNF の低下を観察できるテクノロジーが開発されるまで決着をみない。

### ストレスはどのようにして BDNF 産生を抑制し、神経損傷を生むのか

話をもとに戻すと、どのようにしてストレスは BDNF の産生低下や神経傷害を起こすのだろうか。数ある候補物質のなかでも注目されているのはグルココルチコイドである<sup>5,8-10,12)</sup>。周知のように、ストレスに対する反応として、視床下部-下垂体-副腎皮質(HPA)系を介して、副腎皮質ステロイドであるグルココルチコイドの分泌が増加する。この反応が一過性・短期間で収束すれば、生体の適応反応となる。しかし、長期的に持続すると中枢神経系に有害な影響をもたらすことになる。血中グルココルチコイドが、高いレベルに、長期にわたって維持されると、海馬錐体細胞や顆粒細胞の脱落やシナプスを形成するスパインの減少が生じる。しかも海馬における BDNF の減少および神経新生の抑制が起きる。

海馬錐体細胞や顆粒細胞はグルココルチコイド受容体(GR)を脳内で最も高密度に含む場所であり、HPA 系に抑制をかける重要な部位である。したがってうつ病では、グルココルチコイドの海馬神経毒性により海馬機能が低下し、HPA 系へ



のネガティブフィードバック機構の破綻が生じて、HPA系がさらに過活動の状態となる、という悪循環が生じると考えられる。

ちなみに内因性うつ病でのデキサメタゾン抑制試験(DST)の陽性率は36~48%、非内因性うつ病では28~33%とされ、DST陽性者が内因性うつ病であるprobabilityは77%と算出されている。APAの委員会(1987)は、「大うつ病の感受性は中程度の40~50%であり、重症、精神症状を伴う場合、メランコリア型、躁病、統合失調症感情障害では、陽性率が高くなる」との結論に達している。DSTの感受性をさらに高める方法として、デキサメタゾン/CRH試験がミュンヘンのHolsboer Fらにより開発された。この試験では、デキサメタゾンを前投与し、CHR負荷後のACTHあるいはコルチゾールを測定する。うつ病者ではこの試験を行うと、ACTHあるいはコルチゾールの過剰反応が観察され、うつ病での陽性率が80%に改善する。この試験は、抗うつ薬の治療反応性予測にもある程度有効であることが示されている。DSTにしても、DST/CRH試験にしても、うつ病でグルココルチコイド受容体の機能低下が病態依存性(ステイトマーカー)に起きている可能性を示唆している。

## うつ病の神経炎症仮説

グルココルチコイドによる神経傷害に加えて、「うつ病では局所神経炎症が起きていて、その結果として神経傷害が生じる可能性」が注目されている<sup>11)</sup>。

糖尿病や心血管障害の病態の背景には、慢性的炎症性変化があることが明らかにされている。アルツハイマー病のような神経変性疾患でも同様の現象が生じている。しかも最近の研究では、うつ病がアルツハイマー型認知症のリスクファクターである可能性もいわれている。加えて、うつ病においても、慢性的炎症状態と同様に、炎症性サイトカインやフリーラジカルの産生亢進が認められる。

サイトカインとは、増殖因子や神経栄養因子を

含めた生体内の多彩な細胞間情報伝達を担う可溶性タンパク質である。インターフェロン(IFN- $\gamma$ )やTNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカインは、セロトニンの原料となるトリプトファンをキヌレニンに分解する酵素であるIDO(indoleamine 2,3-dioxygenase)を活性化し、結果的に、トリプトファンからセロトニンへの生合成を少なくする。これら炎症性サイトカインはセロトニン・トランスポーターを活性化するため、さらにシナプス間隙のセロトニンは減少する。したがって、炎症性サイトカインは「モノアミン仮説」に一致した機序でうつ状態を生じさせ得る可能性がある。

我々がかつてうつ状態を惹起するIFNで見いだしたように(Kaneko N, et al: *Neuropsychopharmacology*, 2006)、炎症性サイトカインは海馬神経新生を抑制し、しかもHPA系を活性化する。すなわち「神経傷害仮説」の共通の病態として、慢性的炎症性変化が気分障害の背景に存在している可能性がある。

この局所炎症にかかわっているのがミクログリアであろう。ミクログリアは脳内細胞の5~15%を占め、中枢神経系内の自然免疫(innate immunity)を担当している。ミクログリアは、通常は突起を多数伸ばして周囲の細胞に接触し、異常の有無を監視している細胞である。しかしミクログリアの過剰な活性化が起こるならば、炎症性サイトカインやフリーラジカルの産生が導かれ、周囲の組織に有害な作用をもたらす。ミクログリアの活性を抑制するミノサイクリンが、炎症によって抑制された海馬神経新生を回復させることが指摘され、我々が初めて報告したように(Hashioka S, et al: *Experimental Neurology*, 2007)、一部の抗うつ薬はミクログリアから放出される炎症性サイトカインやフリーラジカルを抑制する。

## うつ病のエピジェネティクス仮説

近年、エピジェネティックな変化が精神疾患の脆弱性やレジリエンスの基盤となり得ることを示唆するデータが報告されている。エピジェネティクスとは、「DNAの配列に変化を起こさず、細

胞分裂を経て伝達される遺伝子機能の変化やその仕組み、およびそれを研究する学問」のことである<sup>7)</sup>。DNA メチル化とヒストン修飾による遺伝子発現の調整が、その代表的なものとして知られている。たとえば、DNA メチル化が起こると、クロマチン構造が密になり、遺伝子の転写が抑制される。またヒストンのアセチル化が盛んになると、ヒストンを取り巻くクロマチンがゆるみ、遺伝子の転写は亢進する。

養育環境は、うつ病の脆弱性・レジリエンスに大きく影響を及ぼす<sup>16)</sup>。幼少時の虐待・ネグレクトなどが、うつ病や PTSD などの精神疾患のリスクを高めることだけでなく、良好な家庭環境がストレス抵抗性を高め、脆弱性を改善することも知られている。Meaney ら (2004) のグループは、ラットの成熟後の母性行動やストレスに対する脆弱性が養育環境によって影響され、これが非遺伝的に伝達されることを明らかにし、そのメカニズムについて研究を行った。そして、好ましくない養育環境では、グルココルチコイド受容体の遺伝子上流のメチル化が長期的に起こり、これがラットにストレス脆弱性を作ることを示した。この発見は、エピジェネティックな遺伝子修飾が脆弱性あるいはレジリエンスの基盤となる可能性を示すものであり、うつ病でみられる HPA 系の反応異常と関連するのかもしれない。

一方、抗うつ薬や ECT を慢性に処置したところ、ラットの海馬で、BDNF のプロモーター領域のアセチル化ヒストン H3 が増加し、これが BDNF の増加と関連していたという<sup>8~10)</sup>。また抗うつ薬の慢性投与は、ヒストンの脱アセチル化酵素 HDAC5 をダウンレギュレートする。逆に HDAC5 を over expression させると、抗うつ薬の効果が阻害される。以上の結果から、抗うつ薬はヒストンのアセチル化を促進し、あるいはヒストンの脱アセチル化を阻害し、エピジェネティック・メカニズムを介して BDNF の増加を促進する可能性が示唆される。

## 今後の課題

うつ病を精神生物学的に研究するにあたり、いくつかの課題を挙げてみたい。冒頭に述べたように、昨今の動物モデル研究では、過剰なストレス負荷によって脳内でどのような変化が生じるかが議論されている。本論で紹介した最近のうつ病仮説は、多かれ少なかれ心因性うつ病の研究である<sup>5)</sup>。場合によっては PTSD のモデルなのかもしれない。この違いを見極めるには、齧歯類で得られる結果をさらに高次の動物で確認する研究へと進む必要があるだろう。

SSRI などの抗うつ薬には抗不安障害効果もあるので、SSRI の薬理作用がただちにうつ病の病態と直結する、と考えるのは危険である。人にうつ状態を惹起する薬物を動物に投与してうつ状態を作り、うつ病の物質的基盤と責任回路を少しずつ明らかにしていく研究も相補的に必要であろう。

次に、DSM/ICD 診断とは別に、精神生物学のための診断があってよいのだと思う<sup>5,6)</sup>。神経傷害仮説を検証しようとするれば、たとえばデキサメタゾン抑制試験陽性群に限定して、脳画像、髄液 BDNF、抗うつ薬の反応性などを調べるほうがより仮説検証的である。また内因性うつ病の研究を進めるのであれば、大うつ病ではなく、内因性うつ病の中核的な特徴で診断されるうつ病を対象にする工夫も必要であろう。

最後に、特定の臨床症状に対応する脳の状態を微細なレベルで数値化できる技術の進歩が待ち望まれる。正常の抑うつ反応といわゆる内因性うつ病とは連続した状態なのか、あるいは質的に異なる状態なのか。精神運動抑制はどのような変化の末に昏迷に至るのか、うつ病に現れる幻覚・妄想は統合失調症のそれとはどこがどう違うのか。臨床症状を、中間表現型としての脳の機能と構造の変化に対応させて理解できるようになれば<sup>15)</sup>、うつ病の研究は一段と進歩するに違いない。

## 文献

- 1) Belmaker RH, Agam G: Major Depressive Disorder. *N Engl J Med* 358: 55-68, 2008
- 2) Castrén E: Is mood chemistry? *Nature Rev Neuroscience* 6: 241-246, 2005
- 3) Castrén E, Rantamä T: The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: Reactivation of developmental plasticity. *Developmental Neurobiology* 70: 289-297, 2010
- 4) Holden C: Future brightening for depression treatments. *Science* 302: 810-813, 2003
- 5) 神庭重信: うつ病の生物学. 松下正明, 加藤敏, 神庭重信 編, 精神医学対話. 弘文堂, pp 143-155, 2008
- 6) 神庭重信: うつ病の臨床精神病理学: 笠原嘉臨床論集をよむ. *臨精医* 39: 363-371, 2010
- 7) 神庭重信, 加藤忠史 編: 専門医のための精神科臨床リュミエール16 脳科学エッセンシャル—精神疾患の生物学的理解のために. 中山書店, 2010
- 8) Krishnan V, Nestler EJ: The molecular neurobiology of depression. *Nature* 455: 894-902, 2008
- 9) Krishnan V, Nestler EJ: Linking molecules to mood: New insight into the biology of depression. *Am J Psychiatry* 167: 1305-1320, 2010
- 10) Lee S, Jeong J, Kwak Y, et al: Depression research: Where are we now? *Molecular Brain* 3: 3-12, 2010
- 11) 門司晃: 精神疾患における神経免疫仮説. 神谷篤, 神庭重信 企画, 精神疾患への統合的アプローチ. *実験医学* 28: 2218-2223, 2010
- 12) Nestler EJ, Barrot M, Dileone RJ, et al: Neurobiology of Depression. *Neuron* 34: 13-25, 2002
- 13) Radley JJ, Rocher AB, Rodriguez A, et al: Repeated stress alters dendritic spine morphology in the rat medial prefrontal cortex. *J Comparative Neurology* 507: 1141-1150, 2007
- 14) Ruhé HG, Mason NS, Schene AH: Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: A meta-analysis of monoamine depletion studies. *Molecular Psychiatry* 12: 331-359, 2007
- 15) 澤 明: 精神疾患研究の世界的動向. 神谷篤, 神庭重信 企画, 特集 精神疾患への統合的アプローチ. *実験医学* 28: 2229-2235, 2010
- 16) 高田篤, 川寄弘詔, 神庭重信: うつ病における脆弱性とレジリアンス—その遺伝・生物学的基盤. 加藤敏, 八木剛平 編, レジリアンス—現代精神医学の新しいパラダイム. 金原出版, pp 111-130, 2009

## MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

## &lt;神経心理学コレクション&gt;

## 脳を繙く 歴史でみる認知神経科学

## HISTORY OF COGNITIVE NEUROSCIENCE

著 M.R. Bennett, P.M.S. Hacker

訳 河村 満

シリーズ編集 山鳥 重・河村 満・池田 学

●A5 頁432 2010年

定価5,040円(本体4,800円+税5%)

[ISBN978-4-260-01146-4]

認知神経科学について「歴史」を切り口に解説するもの。認知(記憶など)、言語、運動といった神経心理学領域で扱われる一通りのテーマについて、過去から現在までの歴史的な流れが押さえられるとともに、用語や人名などを網羅的に収載しているため、教科書的・辞書的に使うことも可能。神経内科医・精神科医はもちろん、初学者やコメディカルが神経心理学領域を理解するためのサブテキストとしても有用な1冊。

## 早期精神病的診断と治療

## The Recognition and Management of Early Psychosis

## A preventive approach

編集 Jackson H.J., McGorry P.D.

監訳 水野雅文・鈴木道雄・岩田仲生

●B5 頁432 2010年

定価9,450円(本体9,000円+税5%)

[ISBN978-4-260-01059-7]

近年、注目を集めている早期精神病、あるいは統合失調症の早期発見・早期介入について、一歩先を行く欧米の最新スタンダードを紹介。早期精神病の基本的概念から具体的な診療技法までを網羅的に解説。この1冊で注目の早期精神病概念の全貌がわかる。遺伝的脆弱性、精神病発症危険状態 (ARMS)、精神病未治療期間 (DUP)、初回エピソード精神病、家族介入、自殺予防、治療抵抗性など、トピックテーマ満載。

## II. 基礎編

## 認知症の神経病理学 各論

## 嗜銀顆粒

Argyrophilic grains

齊藤祐子<sup>1</sup> 足立 正<sup>2</sup> 村山繁雄<sup>3</sup>**Key words** : 嗜銀顆粒性認知症, 高齢者, 左右差, 迂回回, 側頭葉型認知症

## はじめに

嗜銀顆粒 (argyrophilic grains: AGs) (図1) とは, 1987年 Braakらにより, Gallyas-Braak 鍍銀染色にてコンマ型あるいは紡錘型に描出される構造として病理学的に記載され, それのみで認知症をきたした症例の報告がなされたのが初めである<sup>1)</sup>. その後, それらの構造はリン酸化タウで構成されることが明らかとなり<sup>2)</sup>, 更に微小管結合能を4つ有する4リピートタウが蓄積することが明らかとなり<sup>3)</sup>, 病的な意義が明らかとなった. また病理学的に特徴的な bush-like astrocyte や ballooned neuron, coiled body などの特徴的な構造を伴うことが知られている (図2). 現在では, 認知症の原因がAGsのみと考えられる場合をAGs性認知症 (dementia with grain), 病理学的にAGsを認め, 認知症へのかかわりが不明瞭な場合をAGs病 (argyrophilic grain disease) と呼ぶ傾向にあるが, 後者が前者を含むニュアンスで使われることも少なくない.

本稿では, AGsについて病理学的な検討から明らかとなったことを中心に述べ, 認知症医療におけるAGsの位置づけについて触れたい.

## 1. 高齢者剖検例におけるAGs

著者らは, AGs性認知症の症例の病変最強部位が迂回回であることを報告<sup>4)</sup>するとともに, 高齢者連続剖検例において, AGsの好発部位であることを報告した<sup>5)</sup>. これは, アルツハイマー病 (AD) の病理変化の一つであり, 同様に異常リン酸化タウの蓄積による神経原線維変化が, より後方の嗅内野から経嗅内野を萎縮の最強点とし, その部位が好発部位である点と, 明らかに異なる点が重要である.

高齢者連続開頭剖検例の検討からは, AGs自体はGallyas-Braak 鍍銀染色で672例中323例 (48.1%), 免疫染色では443例 (65.9%) に出現し, 神経原線維変化, 老人斑に次ぐ頻度である. また高齢になるほど頻度, 程度ともに増す<sup>6)</sup>. AGsの分布を網羅的に検討することで, 側頭葉内側面の迂回回から前方および後方に進展する傾向が明らかとなった. この観察に基づき, 著者らは以下の進展ステージ分類を提唱し, 国際的にも承認されている<sup>7)</sup>. I. 側頭葉・扁桃核移行部を最好発部位とする段階 (迂回回ステージ, 高齢者ブレインバンク (Brain Bank for Aging Research: BBAR) Stage I), II. 側頭葉内側面を後方・前方に進展する段階 (側頭葉ステージ,

## II

基礎編

<sup>1</sup>Yuko Saito: Department of Pathology and Laboratory Medicine, National Center of Neurology and Psychiatry 国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部 <sup>2</sup>Tadashi Adachi: Department of Neurology, Tottori University Hospital 鳥取大学 神経内科 <sup>3</sup>Shigeo Murayama: Brain Bank for Aging Research, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology 東京都健康長寿医療センター 高齢者ブレインバンク

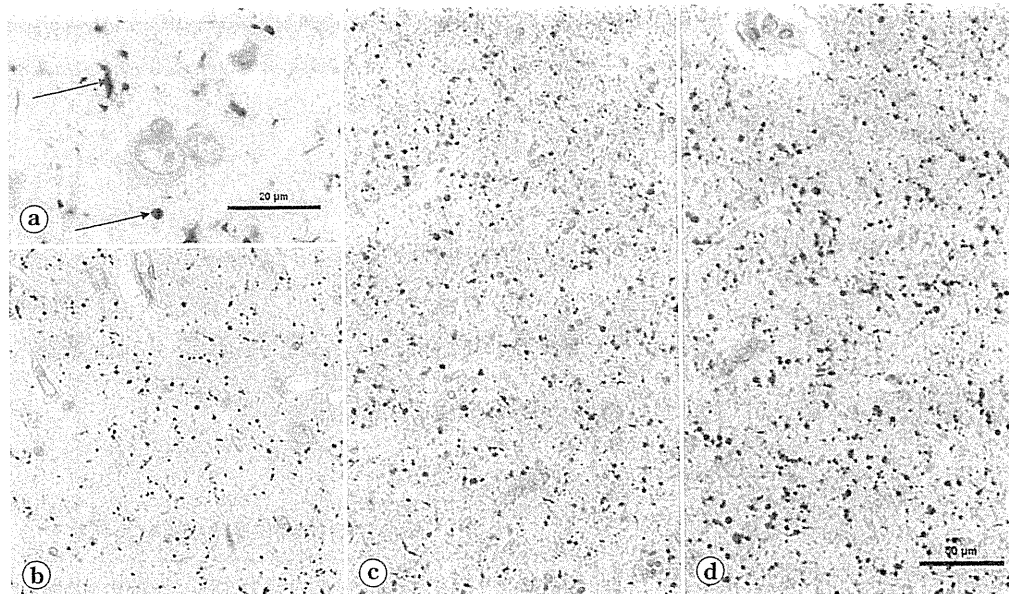


図1 AGsの組織像

a, bはGallyas-Braak 鍍銀染色. cは抗リン酸化タウ抗体免疫染色. dは抗4リピートタウ抗体免疫染色. aはAGs(矢印)の強拡大. b-dは同倍の弱拡大であるが, 抗4リピートタウ抗体で, 最も明瞭に描出される.

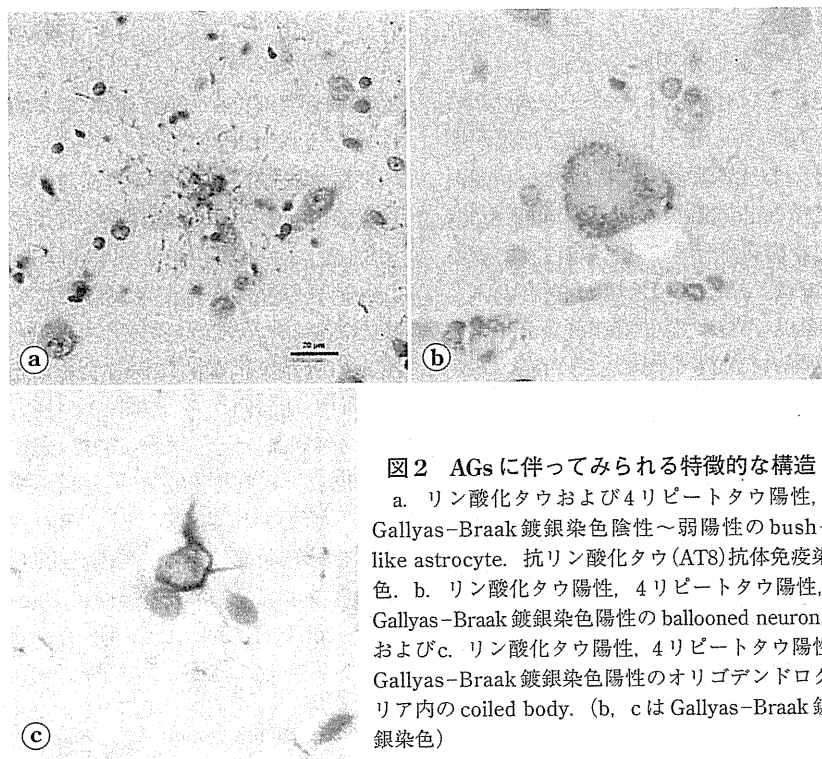


図2 AGsに伴ってみられる特徴的な構造

a. リン酸化タウおよび4リピートタウ陽性, Gallyas-Braak 鍍銀染色陰性~弱陽性の bush-like astrocyte. 抗リン酸化タウ(AT8)抗体免疫染色. b. リン酸化タウ陽性, 4リピートタウ陽性, Gallys-Braak 鍍銀染色陽性の ballooned neuron, およびc. リン酸化タウ陽性, 4リピートタウ陽性, Gallys-Braak 鍍銀染色陽性のオリゴデンドログリア内の coiled body. (b, cはGallys-Braak 鍍銀染色)

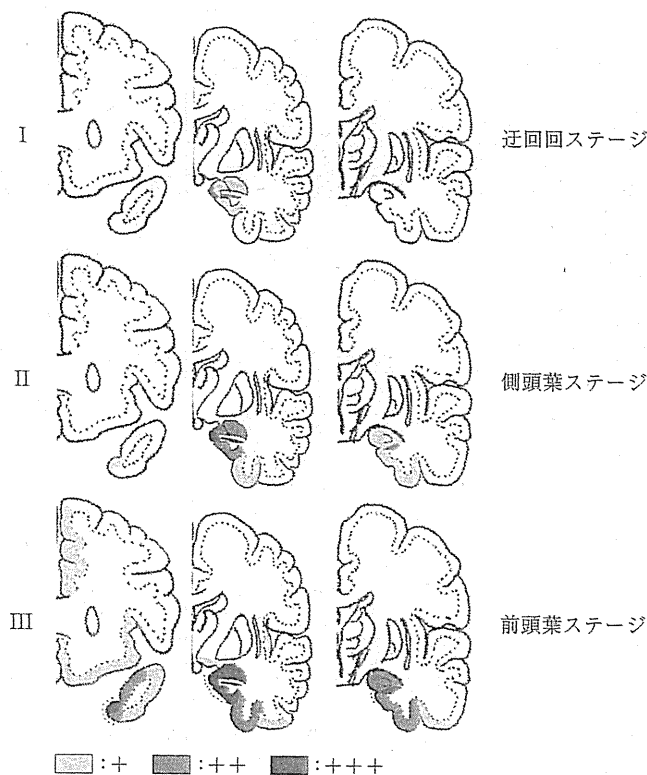


図3 AGsの進展ステージ(文献<sup>9)</sup>より改変)

AGsは初期には迂回路周辺にみられ(Stage I), その後, 前後の側頭葉に広がり(Stage II), 更に前頭葉に広がる(Stage III). Stage IIIの段階では高率に臨床的に認知障害を認める.

BBAR Stage II), III. 前脳基底部, 帯状回に及ぶ段階(前頭葉ステージ, BBAR Stage III).

Stage IIIで, 迂回路の萎縮・変性を伴う症例では, 高率にそれのみで認知症をきたすことが明らかとなった(図3).

更に, AGsの出現には左右差が目立ち, 重症例では死後脳の肉眼的観察においても明瞭である(図4). これまでの検討で, ①AGsは90%以上の頻度で左右差をもって出現する, ②AGsステージ進行期においては, 全例で側頭葉内側面前方の限局性萎縮を認め, 半数近くで左右差を伴う, ③機能画像撮像例では全例に左右差を認める, ④左優位の方が認知症の程度が重度である, ⑤記憶障害のみならず, 易怒性, 暴力行動, 性格変化, 被害妄想などを呈することが明らかとなってきた<sup>9)</sup>.

## 2. 臨床との関連

近年, AGsは, 老人斑, 神経原線維変化, レビー小体, TDP43陽性封入体と並び, 認知症発症のコンポーネントの一つと見なされるようになった.

AGs性認知症は, 今のところ神経病理診断に依らざるを得ないが, 後方視的な臨床像の報告がなされてきており, おおまかに2つの視点からの報告がある. 一つは, 前頭側頭型認知症の像を呈するというもので, 精神科からの報告である<sup>9,10)</sup>. もう一方は amnesic MCI(軽度認知障害)からAD類似の像を呈するというもので, メモリークリニックや神経内科からの症例である<sup>11,12)</sup>. ただ後者の症例も詳細にみると, 前頭側頭型認知症の臨床像を共有し, 後者も初期は物忘れである点など類似点があり, 診療科選択バ

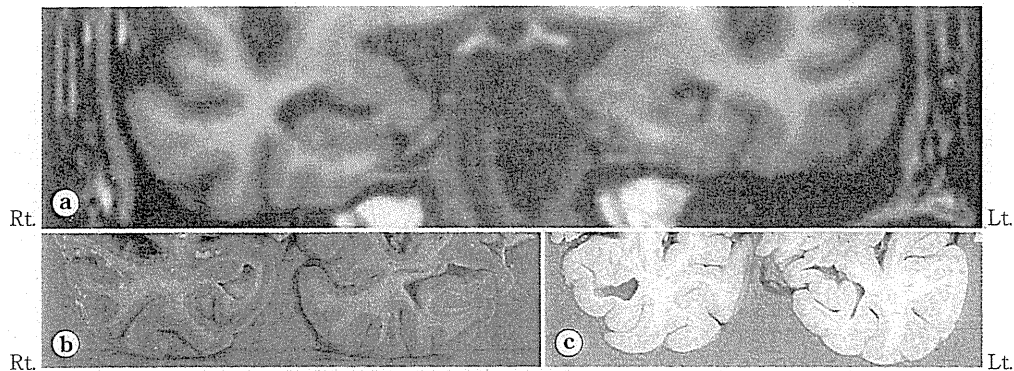


図4 萎縮の左右差

a. AGs性認知症の80歳男性の生前MRI画像。b. 右半球冠状断スライス(左が扁桃体を通る断面, 右が前方海馬を通る断面)。c. 左半球冠状断スライス(左が扁桃体を通る断面, 右が前方海馬を通る断面)。右優位に側頭葉内側面の萎縮を認める。側脳室下角の拡大に注意。

イアスの可能性が高い。この、臨床像と病理学的な相違に関しては、臨床診断に基づく縦断研究と、病理学的な重症度評価を含めた、今後の検討が必要である。

### 3. AGs性認知症の臨床診断への試み

これまでの後方視的な臨床像から以下の特徴があると思われる。①高齢発症であること、②初発は物忘れの症例が多いが、ADと比べ、頑固さ、易怒性などの前頭側頭型認知症との共通点があること、③進行は緩徐でMCIに比較的長期間とどまり、日常生活動作(activity of daily living: ADL)も保たれる傾向があることが特徴である。またこれは前方視的検討での結果の範囲であるが、塩酸ドネペジルの効果は限定的で、いわゆるノンレスポンドーのことが多い。

また検査所見として、①形態画像では、左右差を伴う、迂回回を中心とする、側頭葉内

側面前方の萎縮を伴い、ADと異なる、また②Voxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease (VSRAD)のZ scoreがMini Mental State Examination (MMSE)に比し高い、③機能画像では、左右差を伴う側頭葉内側面の低下が特徴的で、基底核のdiaschisisを伴うことがあり、ADと異なる、④髄液バイオマーカーではtau・p-tauのごく軽度上昇をみることがあるが、ADに比べ軽い、⑤PIB PETでは沈着を認めないことが多く、認める場合もADとは分布・程度が異なる点で、鑑別可能である。

### おわりに

AGsを伴う疾患は、現時点では病理診断でしかわからない。詳細な臨床のデータと、剖検データの積み重ねが必要である。

### 文献

- 1) Braak H, Braak E: Argyrophilic grains: characteristic pathology of cerebral cortex in cases of adult onset dementia without Alzheimer changes. *Neurosci Lett* 78: 124-127, 1987.
- 2) Tolnay M, et al: Argyrophilic grains of Braak: occurrence in dendrites of neurons containing hyperphosphorylated tau protein. *Neuropathol Appl Neurobiol* 24: 53-59, 1998.
- 3) Togo T, et al: Argyrophilic grain disease is a sporadic 4-repeat tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 61: 547-556, 2002.
- 4) Saito Y, et al: Severe involvement of the ambient gyrus in a case of dementia with argyrophilic grain disease. *J Neurol Sci* 196: 71-75, 2002.

- 5) Saito Y, et al: Severe involvement of ambient gyrus in dementia with grains. *J Neuropathol Exp Neurol* 61: 789-796, 2002.
- 6) Saito Y, et al: Staging of argyrophilic grains: an age-associated tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 63: 911-918, 2004.
- 7) Kovacs GG, Budka H: Current concepts of neuropathological diagnostics in practice: neurodegenerative diseases. *Clin Neuropathol* 29: 271-288, 2010.
- 8) Adachi T, et al: Neuropathological asymmetry in argyrophilic grain disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 69: 737-744, 2010.
- 9) Ikeda K, et al: Clinical aspects of argyrophilic grain disease. *Clin Neuropathol* 19: 278-284, 2000.
- 10) Togo T, et al: Clinical features of argyrophilic grain disease: a retrospective survey of cases with neuropsychiatric symptoms. *Am J Geriatr Psychiatry* 13: 1083-1091, 2005.
- 11) Petersen R, et al: Neuropathologic features of amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 63: 665-672, 2006.
- 12) Saito Y, Murayama S: Neuropathology of mild cognitive impairment. *Neuropathology* 27: 578-584, 2007.

II

基礎編



## II. 基礎編

認知症の神経病理学 各論

## Braak 分類

Braak staging

村山繁雄<sup>1</sup> 齊藤祐子<sup>2</sup>

Key words : アミロイドβタンパク, タウ, 老人斑, 神経原線維変化, αシヌクレイン

## はじめに

Braak 夫妻は、元々は解剖学者であるが、独フランクフルト市連続剖検例より特定の部位を研究用途で受け取り、彼が改良した Gallyas-Braak (GB) 法で神経原線維変化 (NFT) を、またその染色過程が一部異なる Campbell-Switzer (CS) 法を用いることで老人斑 (SP) を検索した。用いた方法は 100 μm の厚切り浮遊切片の染色であり、解剖学的層構造の同定に用いていた方法で、病理学で普通用いるパラフィン切片ではなく、我が国では再現不能である。本人の言によると、アルツハイマー型神経原線維変化 (ADNFT)、SP のステージ分類にはおよそ 6,500 例を検討のうえ、厳密に全部位が満足のいくかたちで検討できた 85 例を用いたとして、Braak の NFT、SP のステージ分類を提唱した<sup>1)</sup>。

アルツハイマー病 (AD) に関しては、CERAD 基準<sup>2)</sup>が米国では用いられており、Bielschowsky 鍍銀染色、あるいは thioflavin S 蛍光染色で neuritic plaque を数える方法であるが、上記のような実証的エビデンスがなく、Bradley Hyman 博士と Suzanne Mirra 博士が決めたという以上の根拠をもたない。Bielschowsky 鍍銀染色は簡便だが、技師間の差、施設間差、検者間差が大きく、ごみが多いこと、高温多湿の我が国

ではしばしば退色することで、標準検査とするには問題が多い。また、thioflavin S 蛍光染色は、メイヨークリニックジャクソンビルの Dennis Dickson 博士が標準染色法に採用しているが、蛍光顕微鏡が必要で、教育的伝達が難しく、かつ標本に永続性はない。

現在 US-ADNI2 病理コアで用いられている、Khachaturian 分類<sup>3)</sup>は、びまん性であろうが古典的であろうが、ともかく SP が一定密度あり認知症があれば AD と病理診断するもので、レビー小体型認知症 (DLB) の中で小阪憲司博士の提唱するいわゆる SP を伴う common form や、びまん性 SP を伴う嗜銀顆粒性認知症 (AGD) もすべて AD と診断される。これについては、AD 診断を広くすることで症例数を多くし、重要性を強調することで研究費獲得の材料にしようとする米国特有の戦略がうかがえる。

これに対し Braak 分類は、連続性である老化性変化を、バイアスのかからない連続剖検例の横断研究から、縦断的变化を読み取ろうとした点で、新しいアプローチである。またいわゆる欧州流の、正確な事実を記載し、真実を追究したいという姿勢が基本となっている点に共感もてる。

ただ、Braak の方法論に対しては、同一人の連続変化をみているのではなく、横並びにした

<sup>1</sup>Shigeo Murayama: Brain Bank for Aging Research, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology 東京都健康長寿医療センター 高齢者ブレインバンク <sup>2</sup>Yuko Saito: Department of Pathology and Laboratory Medicine, National Center for Neurology and Psychiatry 国立精神・神経医療研究センター 臨床検査部

多数例からの類推にすぎないとの批判もある。現在 SP の進展に関しては、アミロイドアンギオパチーとの分離はできないながら、アミロイド PET ( $^{11}\text{C}$ -Pittsburgh Compound B (PIB)) で経時変化を追求できるようになった。アミロイド PET リガンドはすべて、上記 thioflavin S の誘導体である。認知症例の経時変化を観察すると、陰性であった患者が陽転することはしばしば観察される。これらは恐らく DLB か、高齢者タウオパチー (主に AGD と NFT 優位型老年期認知症よりなる) と考えられる。ADNFT に関しては、現在開発中の tau probe による PET が成功すれば、回答が得られる可能性はある。ただその場合も、死後脳を用いた病理学的検索による確認が必須である点は、言うまでもない。

### 1. Braak 分類

前述したように、Braak 夫妻は、ヒト脳を用いた解剖学的研究の過程で、ADNFT の進展が、解剖学的構造と極めてよく関連することに気づいた。彼らは Gallyas 染色を改良した GB 法を、100  $\mu\text{m}$  厚切り切片の浮遊標本に適用した。GB 法は、染色の濃さの調整に途中検鏡を必要とするため、パラフィン切片に適用した方法では、現在でも日・独の技師以外、染色は困難である。しかし熟練した技師が行えば、再現性は極めて高い。Braak 夫妻は当初はこの方法を、解剖学的構造の部位の同定、例えば古皮質、旧皮質、新皮質の境界の同定に用いていた。しかし、これら老化構造物の進展パターンが一定の傾向をもち、ステージ分類を当てはめることが可能であり、更に、ADNFT においては、進展ステージと認知障害が、非常によく相関することに気づいた (図 1-a~c)。

一方 SP に関しては、GB 法のわずかな変法である CS 法を用い、やはり進展分類を構築し、SP ステージと認知機能との関連はないと結論した (図 1-d~f)。彼らの用いた CS 法は、アミロイド  $\beta$  タンパク ( $\text{A}\beta$ ) 免疫染色と極めてよく一致しており、 $\text{A}\beta$  の蓄積と認知機能は相関しないという、これまでいわれてきた事実の再確認となっている。これは、CERAD 基準が neu-

ritic plaque を基準としており、実際はタウ病変を基準としていることと、混同しないよう注意が必要である。

### 2. 高齢者ブレインバンク (Brain Bank for Aging Research: BBAR) 連続剖検例への Braak 分類の適用

GB 法は、パラフィン包埋切片にも応用可能である点は Braak らにより確認されている。著者らは、多数例の検討によるエビデンスに基づいていること、我が国の神経病理専門技師であればまず問題なく染色できることより、BBAR では GB 法を基準染色に採用した。

一方我が国では山口晴保博士が、病理で普通に用いられているメセナミン銀染色から重クロム酸カリウムによる前処置を省くことで、SP を特異度・感度ともに極めてよく染色する、改良メセナミン銀染色 (modified methenamine silver: MMS) 法<sup>9)</sup>を開発しておられ、CS 法よりはるかに簡便であるため、BBAR ではこちらを採用した。 $\text{A}\beta$  免疫染色での確認を必ず行っているが、染色むらに特に血管周囲に生じやすいこと、血管アミロイドは検出不可能であることを除いては、一般病理でも容易に施行可能で、ghost tangle がよく染色される点で、GB 法とも相補性を有する。

BBAR 蓄積例中、凍結組織より DNA が採取されている連続剖検例で、ホルマリン固定パラフィン包埋切片を用い、GB 法と MMS 法で、ADNFT と SP の Braak 分類を施した結果を示す (表 1)。検者 2 人が独立して rating を行い、その結果を最終決定者が確認する方法を、すべてで踏襲した。この結果より以下の点が明らかとなった。

(1) 老年性変化は連続性であり、加齢の影響を受ける。

(2) Braak SP ステージ 0 か A で、NFT ステージ V 以上 (isocortical stage) に至る症例は、極めてまれである。

アルツハイマー型老年性変化が年齢の影響を受けるのは当然といえば当然である。しかし、老化研究においては、疾患研究の常道である、

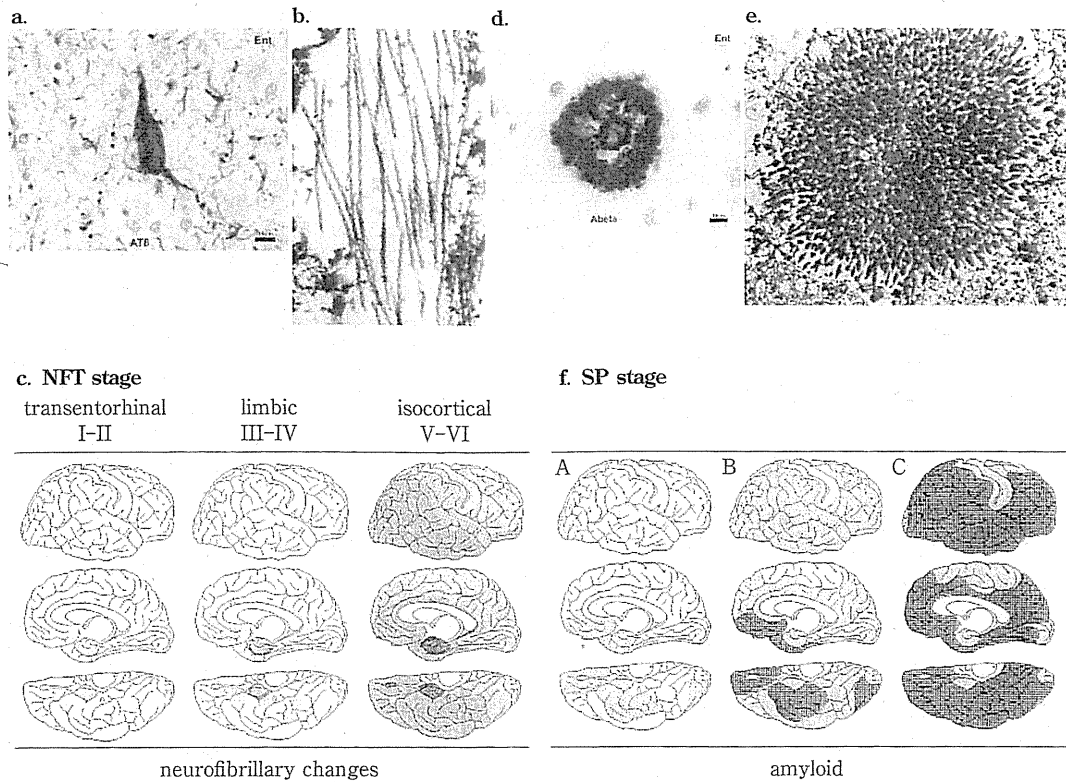


図1 Braakのアルツハイマー型老年変化ステージ分類(文献<sup>3)</sup>より改変, 高齢者ブレインバンクホームページ[www.mci.gr.jp/BrainBank/]より引用)

- a. AT8免疫染色によるアルツハイマー型神経原線維変化(ADNFT)。線維状構造の同定に加え、Gallyas-Braak (GB)法による確認が、基礎研究においては要求される。
- b. ADNFTの構成成分であるpaired helical filament。ADNFTの厳密な同定には必須とされる。
- c. ADNFTの、GB法による進展ステージ分類。嗅内野(transentorhinal)ステージでは認知機能には影響はなく、辺縁系(limbic)ステージで認知機能障害を示しはじめ、新皮質(isocortical)ステージで認知症を呈するとされた。
- d. 抗アミロイドβタンパク(Aβ)抗体免疫染色における、古典的的老人斑(SP)。Braakらは本論文ではCampbell-Switzer(CS)法を用いているが、脳実質内アミロイドの検出では極めてよく一致すると記載されている。著者らはより簡便で同様に一致度の高い、改良メセナミン銀染色(MMS)法を用いている。
- e. SPの電顕像。アミロイド線維により構成されている。
- f. SPのステージであるが、アミロイドの進展分類としてはこの分類しか存在しない。CERAD基準は、あくまでneuritic plaqueの、数による分類であり、実証性をもたない点が問題である。

疾患群とコントロール群の比較で検討する方法論が、必ずしも適用できないことを示している。

これまでADは、進行性の認知機能障害で、記憶障害のドメインを含む2つ以上の皮質症状をもち、日常生活が障害され、他の疾患が除外できることを診断基準としてきた(図2-a)。著者らの検討では、Braak NFTステージIV以上、SPステージCで、特異度・感度が最も高くなるので、この基準を採用している<sup>5)</sup>。

しかし、2010年度米国で新診断基準が提唱された。これまでのADは、Alzheimer dementia (ADD)と再定義された。また、何らかの認知機能障害を有し、バイオマーカーがADを支持する症例は、prodromal Alzheimer disease (pAD)とされた。これは、従来の軽度認知障害(mild cognitive impairment: MCI)からバイオマーカーにより分離するかたちをとっている。一方研究基準ではあるが、SPが蓄積し、ADに進展す

表 1 高齢者ブレインバンク DNA リソース (1,890 cases)

SP \ NFT	NFT							計
	0	I	II	III	IV	V	VI	
0	34 66.3	314 75.8	102 81.8	46 85.6	12 85.4	1 81.0	0 —	509 77.5
A	16 75.5	350 78.0	149 83.6	74 86.2	23 88.6	1 99.0	0 —	613 80.6
B	8 76.1	169 79.9	91 82.8	70 85.6	23 91.2	2 82.0	1 94.0	364 82.4
C	3 76.0	50 79.4	51 83.0	80 84.5	80 86.6	100 86.4	40 83.9	404 84.4
計	61 70.5	883 77.7	393 82.9	270 85.4	138 87.6	104 86.4	41 84.1	1,890 80.9

上段が症例数, 下段が平均年齢. Braak の神経原線維変化(NFT)と老人斑(SP)のステージ分類を全例に施しており, これら連続性変化を研究対象にすることが可能である. この中で, アルツハイマー病と病理形態学的に診断しているのは, Braak NFT ステージIV以上, SP ステージCであり, 全剖検例に占める割合は,  $220/1,890=11.6\%$  である.

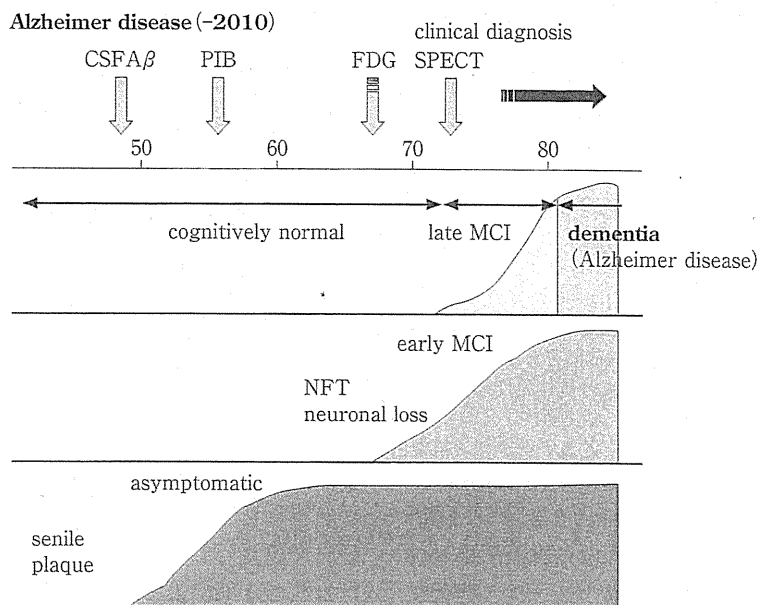


図 2-a 従来のアルツハイマー病の概念(井原康夫原因図より改変, 高齢者ブレインバンクホームページ[[www.mci.gr.jp/BrainBank/](http://www.mci.gr.jp/BrainBank/)]より引用)

老人斑がたまりはじめ, 神経原線維変化(NFT)の蓄積が開始すると, 神経細胞脱落をきたし, 一定の期間を経ると, 認知症を発症する. 髄液(CSF)のアミロイドβタンパク(Aβ)の低下が最も早期の指標となりうることも, 米国 ADNI 研究で示された. またアミロイド PET(現在<sup>11</sup>C 標識 Pittsburgh Compound B (PIB)が国際標準)が最も簡便なバイオマーカーと位置づけられている. 糖代謝 PET(FDG)は, 認知機能の低下のごく初期をとらえうると考えられており, これが early MCI(mild cognitive impairment)の時期と考えられる. 何らかの認知障害が臨床でつかまる時期は late MCI と考えられる.