

the uptake on the left and right sides. However, all 24 patients with PD showed asymmetric uptake. In the ^{11}C -raclopride PET image, since the uptake in the putamen was not less than the normal range, we considered that the uptake in the posterior putamen was normal or increased. For defining the NPD pattern, presynaptic function was not determined because the degree of the presynaptic dysfunction varies with diseases. In the ^{11}C -raclopride PET image, we considered that the uptake in the posterior putamen was normal or decreased because the uptake was not more than the normal range, except for Lewy body disease.

Conclusions

In early and mild PD cases, cardiac ^{123}I -MIBG scintigraphy is of limited value in the diagnosis of PD, because the sensitivity was indicated to be less than 70%. However, because of its high specificity for the overall cases and high sensitivity for the advanced cases, cardiac ^{123}I -MIBG scintigraphy may assist in the diagnosis of PD in a complementary role with the dopaminergic neuroimaging. Disease progression indicated by the HY stages has a stronger association with the nigrostriatal dopaminergic function assessed by striatal ^{11}C -CFT uptake than with the cardiac sympathetic function assessed by cardiac ^{123}I -MIBG uptake. The impairment of the two functions would occur and progress independently.

Acknowledgments The authors thank Mr. Keiichi Kawasaki, Dr. Masaya Hashimoto, and Ms. Hiroko Tsukinari for their technical assistance and useful discussions. This work was supported by grant-in-aid for Scientific Research (B) No. 20390334 (K.I.) from the Japan Society for the Promotion of Science and a grant (06-46) (K.I.) from the Program for Promotion of Fundamental Studies in Health Sciences of the National Institute of Biomedical Innovation of Japan, and a grant-in-aid for Neurological and Psychiatric Research (S.M., Y.S., and K.E.I.), and Research for Longevity (S.M., Y.S., and K.E.I.) from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan, a grant-in-aid for Long-Term Comprehensive Research on Age-associated Dementia from the Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology (K.K., S.M., and K.E.I.).

References

- Orimo S, Ozawa E, Nakade S, Sugimoto T, Mizusawa H. (^{123}I)-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:189–94.
- Satoh A, Serita T, Seto M, Tomita I, Satoh H, Iwanaga K, et al. Loss of ^{123}I -MIBG uptake by the heart in Parkinson's disease: assessment of cardiac sympathetic denervation and diagnostic value. *J Nucl Med* 1999;40:371–5.
- Taki J, Nakajima K, Hwang EH, Matsunari I, Komai K, Yoshita M, et al. Peripheral sympathetic dysfunction in patients with Parkinson's disease without autonomic failure is heart selective and disease specific. *taki@med.kanazawa-u.ac.jp. Eur J Nucl Med* 2000;27:566–73.
- Takatsu H, Nishida H, Matsuo H, Watanabe S, Nagashima K, Wada H, et al. Cardiac sympathetic denervation from the early stage of Parkinson's disease: clinical and experimental studies with radiolabeled MIBG. *J Nucl Med* 2000;41:71–7.
- Nagayama H, Hamamoto M, Ueda M, Nagashima J, Katayama Y. Reliability of MIBG myocardial scintigraphy in the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:249–51.
- Hamada K, Hirayama M, Watanabe H, Kobayashi R, Ito H, Ieda T, et al. Onset age and severity of motor impairment are associated with reduction of myocardial ^{123}I -MIBG uptake in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:423–6.
- Braune S, Reinhardt M, Schnitzer R, Riedel A, Lucking CH. Cardiac uptake of [^{123}I]MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Neurology* 1999;53:1020–5.
- Raffel DM, Koeppel RA, Little R, Wang CN, Liu S, Junck L, et al. PET measurement of cardiac and nigrostriatal denervation in Parkinsonian syndromes. *J Nucl Med* 2006;47:1769–77.
- Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism—a prospective study. *Can J Neurol Sci* 1991;18:275–8.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181–4.
- Jankovic J, Rajput AH, McDermott MP, Perl DP. The evolution of diagnosis in early Parkinson disease. *Parkinson Study Group. Arch Neurol* 2000;57:369–72.
- Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57:1497–9.
- Plotkin M, Amthauer H, Klaffke S, Kuhn A, Ludemann L, Arnold G, et al. Combined ^{123}I -FP-CIT and ^{123}I -IBZM SPECT for the diagnosis of parkinsonian syndromes: study on 72 patients. *J Neural Transm* 2005;112:677–92.
- Nurmi E, Bergman J, Eskola O, Solin O, Vahlberg T, Sonninen P, et al. Progression of dopaminergic hypofunction in striatal subregions in Parkinson's disease using [^{18}F]CFT PET. *Synapse* 2003;48:109–15.
- Frost JJ, Rosier AJ, Reich SG, Smith JS, Ehlers MD, Snyder SH, et al. Positron emission tomographic imaging of the dopamine transporter with ^{11}C -WIN 35,428 reveals marked declines in mild Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1993;34:423–31.
- Rinne JO, Ruottinen H, Bergman J, Haaparanta M, Sonninen P, Solin O. Usefulness of a dopamine transporter PET ligand [^{18}F]beta-CFT in assessing disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:737–41.
- Antonini A, Schwarz J, Oertel WH, Beer HF, Madeja UD, Leenders KL. [^{11}C]raclopride and positron emission tomography in previously untreated patients with Parkinson's disease: influence of L-dopa and lisuride therapy on striatal dopamine D2-receptors. *Neurology* 1994;44:1325–9.
- Kaasinen V, Ruottinen HM, Nägren K, Lehtikoinen P, Oikonen V, Rinne JO. Upregulation of putaminal dopamine D2 receptors in early Parkinson's disease: a comparative PET study with [^{11}C]raclopride and [^{11}C]N-methylspiperone. *J Nucl Med* 2000;41:65–70.
- Rinne JO, Lahinen A, Rinne UK, Nägren K, Bergman J, Ruotsalainen U. PET study on striatal dopamine D2 receptor changes during the progression of early Parkinson's disease. *Mov Disord* 1993;8:134–8.
- Dentresangle C, Veyre L, Le Bars D, Pierre C, Lavenne F, Pollak P, et al. Striatal D2 dopamine receptor status in Parkinson's disease: an [^{18}F]dopa and [^{11}C]raclopride PET study. *Mov Disord* 1999;14:1025–30.
- Antonini A, Schwarz J, Oertel WH, Pogarell O, Leenders KL. Long-term changes of striatal dopamine D2 receptors in patients

- with Parkinson's disease: a study with positron emission tomography and [¹¹C]raclopride. *Mov Disord* 1997;12:33–8.
22. Wang J, Zuo CT, Jiang YP, Guan YH, Chen ZP, Xiang JD, et al. 18F-FP-CIT PET imaging and SPM analysis of dopamine transporters in Parkinson's disease in various Hoehn & Yahr stages. *J Neurol* 2007;254:185–90.
 23. Knudsen GM, Karlsborg M, Thomsen G, Krabbe K, Regeur L, Nygaard T, et al. Imaging of dopamine transporters and D2 receptors in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1631–8.
 24. Kim YJ, Ichise M, Ballinger JR, Vines D, Erami SS, Tatschida T, et al. Combination of dopamine transporter and D2 receptor SPECT in the diagnostic evaluation of PD, MSA, and PSP. *Mov Disord* 2002;17:303–12.
 25. Verstappen CC, Bloem BR, Haaxma CA, Oyen WJ, Horstink MW. Diagnostic value of asymmetric striatal D2 receptor upregulation in Parkinson's disease: an [¹²³I]IBZM and [¹²³I]FP-CIT SPECT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:502–7.
 26. Fujiwara T, Watanuki S, Yamamoto S, Miyake M, Seo S, Itoh M, et al. Performance evaluation of a large axial field-of-view PET scanner: SET-2400W. *Ann Nucl Med* 1997;11:307–13.
 27. Hashimoto M, Kawasaki K, Suzuki M, Mitani K, Murayama S, Mishina M, et al. Presynaptic and postsynaptic nigrostriatal dopaminergic functions in multiple system atrophy. *Neuroreport* 2008;19:145–50.
 28. Ishibashi K, Ishii K, Oda K, Kawasaki K, Mizusawa H, Ishiwata K. Regional analysis of age-related decline in dopamine transporters and dopamine D2-like receptors in human striatum. *Synapse* 2009;63:282–90.
 29. NK LO, Dolle F, Lundkvist C, Sandell J, Swahn CG, Vaufrey F, et al. Precursor synthesis and radiolabelling of the dopamine D2 receptor ligand [¹¹C]raclopride from [¹¹C]methyl triflate. *J Labelled Compd Radiopharm* 1999;42:1183–93.
 30. Kawamura K, Oda K, Ishiwata K. Age-related changes of the [¹¹C]CFT binding to the striatal dopamine transporters in the Fischer 344 rats: a PET study. *Ann Nucl Med* 2003;17:249–53.
 31. Antonini A, Leenders KL, Reist H, Thomann R, Beer HF, Locher J. Effect of age on D2 dopamine receptors in normal human brain measured by positron emission tomography and 11C-raclopride. *Arch Neurol* 1993;50:474–80.
 32. Nakajima K, Taki J, Tonami N, Hisada K. Decreased 123I-MIBG uptake and increased clearance in various cardiac diseases. *Nucl Med Commun* 1994;15:317–23.
 33. Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Auton Nerv Syst* 1998;74:189–92.
 34. Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996;47:1–9.
 35. Li ST, Dendi R, Holmes C, Goldstein DS. Progressive loss of cardiac sympathetic innervation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002;52:220–3.
 36. Braune S. The role of cardiac metaiodobenzylguanidine uptake in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes. *Clin Auton Res* 2001;11:351–5.
 37. Spiegel J, Mollers MO, Jost WH, Fuss G, Samnick S, Dillmann U, et al. FP-CIT and MIBG scintigraphy in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:552–61.
 38. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991;114(Pt 5):2283–301.
 39. Guttman M, Seeman P, Reynolds GP, Riederer P, Jellinger K, Tourtellotte WW. Dopamine D2 receptor density remains constant in treated Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1986;19:487–92.
 40. Bokobza B, Ruberg M, Scatton B, Javoy-Agid F, Agid Y. [³H] spiperone binding, dopamine and HVA concentrations in Parkinson's disease and supranuclear palsy. *Eur J Pharmacol* 1984;99:167–75.
 41. Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N Engl J Med* 1988;318:876–80.

双極性障害における 神経生物学的研究

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

Key words

うつ病 / リチウム / バルプロ酸 / ミトコンドリア機能障害仮説 / 小胞体ストレス反応

そうきょくせいしょうがい

双極性障害とうつ病

双極性障害は、これまで躁うつ病と呼ばれ、統合失調症と並ぶ2大精神疾患の1つとされてきた。躁状態、うつ状態の再発を繰り返すことにより、深刻な社会生活障害をきたす疾患である¹⁾。

双極性障害は、躁病エピソードを呈する双極I型障害と、軽躁病エピソードと大うつ病エピソードを反復する双極II型障害にわけられる。躁病エピソードは、気分高揚、誇大性、活動性亢進、睡眠欲求の減少などを特徴とする。一方、同様の症状を呈するが社会的な問題とならない程度の場合を、軽躁病エピソードという。大うつ病エピソードは、抑うつ気分、興味・喜びの喪失などを主症状とし、意欲低下、希死念慮、罪責感などの精神症状、不眠、食欲低下、易疲労感などの身体症状を特徴とする。

双極性障害の発症年齢の平均はおよそ30歳であるが、幅広い年齢で発症することが確認されており、明らかな男女差はない。生涯罹患率は0.4~2%程度とされている。病相の間隔は、発症時には平均5年程度であるが、再発の度に再発までの間隔が短

縮するという特徴がある。

一卵性双生児の一致率が二卵性双生児に比して高いことなどから、遺伝要因の関与が明らかにされており、その特徴的な症状と合わせ、精神疾患のなかでもとくに生物学的な要素の強い疾患と考えられている。

双極性障害の治療には気分安定薬が用いられ、なかでもリチウムはもっとも確立した治療薬である。その他、バルプロ酸、カルバマゼピンなどが、気分安定薬として広く用いられる。また、クエチアピン、オランザピンなどの非定型抗精神病薬の有効性も報告されている。

しかしながら、第一選択薬であるリチウムは副作用が強いため、服薬中断に至ることも少なくない。また、これらの気分安定薬を併用しても、病相が完全にコントロールできない

患者も少なくなく、とくにうつ病相には有効な薬剤が少ないのが現状である。

うつ病は、社会生活の障害をきたす最大の要因となっている疾患である。しかし、その治療法は未だ確立されておらず、既存の薬剤に反応しない難治性の患者が多い。さらに、抗うつ薬服用後に、焦燥感や衝動性が悪化する事例が少なくないことが社会問題になっている²⁾。これは、うつ病患者のなかに含まれる潜在的な双極性障害患者、すなわち双極スペクトラムである者が、抗うつ薬で躁転などの悪化をきたすためであることが指摘され、現在ではすべての抗うつ薬に、躁うつ病患者に対しては慎重に投与すべきであると明記されている。現実の臨床においては、こうした症例では、最初から抗うつ

Author
加藤 忠史



かとう ただふみ
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 チームリーダー

東京大学医学部卒。同附属病院、滋賀医科大学精神医学教室、東京大学医学部附属病院精神神経科を経て、2001年より現職。著書に「双極性障害」「うつ病の脳科学」「脳と精神疾患」「ここらだってからだです」。

研究チームのホームページ

http://www.brain.riken.go.jp/jp/t_kato.html

個人ホームページ

<http://square.umin.ac.jp/tadafumi>

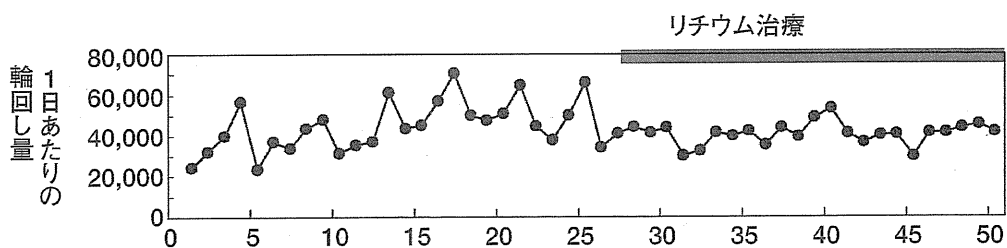
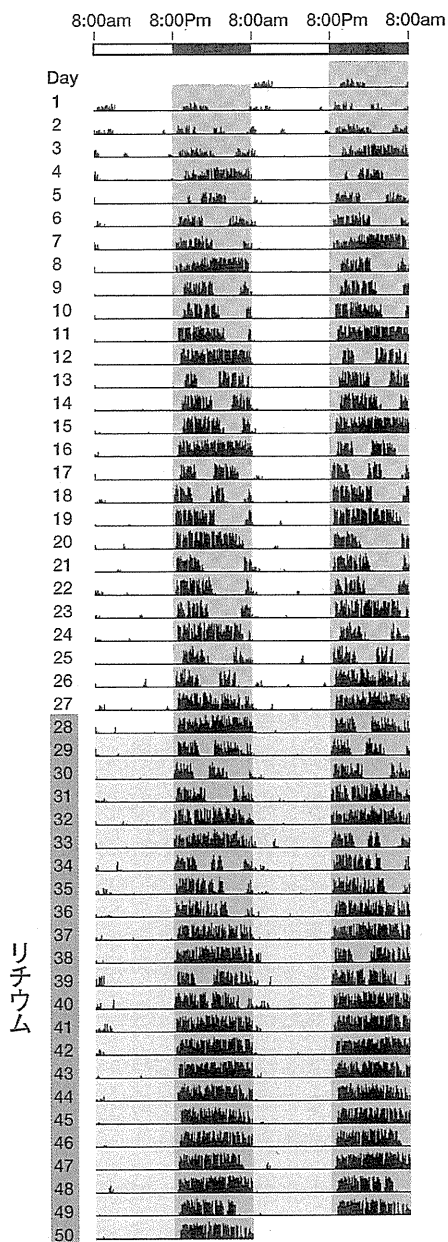


図1 変異Polgトランスジェニックマウスにおける行動リズムの変化
 性周期に伴う、周期的な輪回し行動量の変化がみられた。この周期的行動量変化は、リチウム投与により改善した。

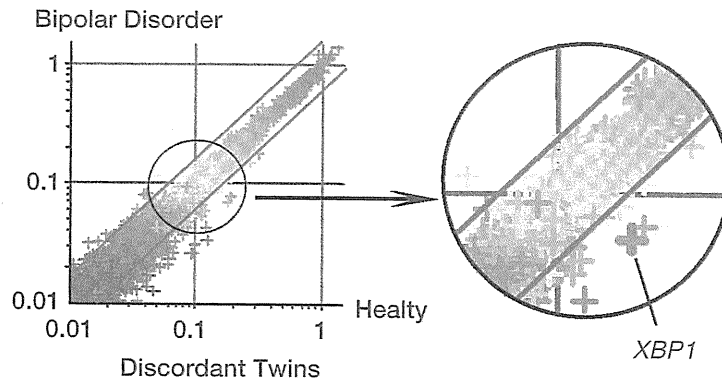


図2 双極性障害に関して不一致な、一卵性双生児の培養リンパ芽球における遺伝子発現解析

薬でなく気分安定薬を用いる場合も多い。

リチウムが単純なイオンであるために、構造を変化させて類似薬を作ることができなかったことに加え、確立した双極性障害の動物モデルがなかったことから、新たな気分安定薬の開発は、他疾患の治療薬の適応拡大を除けば、世界的にほとんど行われていない。

このように、双極性障害を早期に診断する方法の開発や、副作用の少ない気分安定薬の開発などが急務である。そして、診断法や治療法の開発のためには、何よりも双極性障害の病因を解明することが必要である。

気分安定薬の薬理学

これまでの研究により、気分安定薬であるリチウムとバルプロ酸が共通に神経保護作用を持つことが指摘されている。そのメカニズムとしては、細胞内イノシトール枯渇作用、Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) 増加、GSK3 β (glycogen synthase kinase 3 β) 阻害、BDNF (brain-derived neurotrophic factor) 増加など、多数のメカニズムが報告されており、

これらのうちどれが重要であるかについては、一致した見解には至っていない³⁾。

最近、双極性障害に対して抗躁効果、病相予防効果、および抗うつ効果を有することが明らかにされた非定型抗精神病薬も、気分安定薬と同様の神経保護作用を持つことが明らかにされている。

ミトコンドリア機能障害仮説

我々は、双極性障害患者における磁気共鳴スペクトロスコピー所見がミトコンドリア病CPEO(慢性進行性外眼筋麻痺)に類似していることや、患者死後脳でミトコンドリアDNA (mtDNA) 欠失が検出されたことなどから、脳内のmtDNA変異蓄積が双極性障害の病態に関与するとの「ミトコンドリア機能障害仮説」を提唱した⁴⁾。

CPEOは、がんげんかすい眼瞼下垂、眼球運動障害などを呈するまれな遺伝病であり、骨格筋にmtDNA欠失が蓄積することがその原因と考えられてきたが、症状の1つとして気分障害を呈する場合がある。こうした患者では、

脳にもmtDNA欠失が蓄積していたと報告されている。CPEOは、mtDNAの維持に関連するいくつかの核遺伝子の変異によって発症する遺伝病であるが、その原因遺伝子の1つは、mtDNA合成酵素(POLG)である。

我々は、神経細胞特異的にPOLG変異を発現するトランスジェニックマウスを作製した。このマウスでは、脳内にmtDNA欠失が蓄積していた。このマウスは、概日リズム障害、周期的行動量変化などの双極性障害に類似する表現型を示した。また、リチウム投与により、これらの行動変化が改善した(図1)。また、三環系抗うつ薬の投与により、躁転に類似した行動変化を示した⁵⁾。

双極性うつ病に対して、リチウム以外に確実な効果を示す治療法には電気けいれん療法(ECT)があるが、この方法によって、モデルマウスは顕著に行動異常が改善した。

これらのことから、このマウスは、構成的妥当性(原因の共通性)、表面妥当性(行動変化の類似性)、および予測妥当性(治療薬の有効性)を満たす、双極性障害のモデルマウスとな

りうると考えられた。

双極性障害のミトコンドリア機能障害仮説は、患者の死後の脳において、ミトコンドリア関連核遺伝子の発現低下がみられるという報告⁶⁾を契機に、海外の研究者にも支持されるようになった。

小胞体ストレス反応

一方で我々は、一卵性双生児不一致例における遺伝子発現解析から、双極性障害におけるXBP1(x-box binding protein 1)の役割に注目し、双極性障害患者由来培養リンパ芽球では小胞体ストレスに対するXBP1誘導が低下していることを示した⁷⁾(図2)。

XBP1ノックアウトマウス由来の初代培養神経細胞では、BDNF(脳由来神経栄養因子)による神経突起伸展、およびGABAニューロンマーカーの発現増加反応が減弱していることから、XBP1は神経細胞、特にGABAニューロンの発達に関与する可能性が考えられた⁸⁾。

気分安定神経系仮説

これらの研究から、双極性障害においては、ミトコンドリア機能障害

および小胞体ストレス反応の障害による神経細胞の脆弱性が、その病態に関与している可能性が考えられた。

しかしながら、POLG変異はミトコンドリア病のみならず、パーキンソン病などの多くの疾患との関連も推定されており、決して双極性障害に特異的なものではない。POLG変異によって脳内の気分調節にかかわる神経系が次第に障害され、双極性障害を発症すると考えれば納得がいく。この「気分安定神経系」仮説は、病相を繰り返すにしたがって再発間隔が短縮し、急速交代化するともはや気分安定薬は奏功しないという、双極性障害の特徴的な臨床経過をよく説明している。

双極性障害の原因を特定し、特異的診断法・治療法を開発するためには、POLG変異により障害される神経系を特定し、双極性障害の最終共通経路となる脳病態を解明する必要がある。

mtDNA欠失を持つ細胞では、次第に欠失mtDNAが野生型mtDNAよりも優勢となっていく現象が報告されている。これは、欠失mtDNAの方が野生型よりも短く、複製速度が速いためと考えられる。分化後の、

核DNAの合成を行っていない神経細胞でも、mtDNAは合成され続けていると考えられる。

ストレスで海馬神経細胞の樹状突起が萎縮することが報告されているが、特に環境に適応するために可塑的变化を繰り返すような神経系でmtDNA欠失が蓄積しやすく、こうした神経系が次第に機能停止に至ることが双極性障害の原因になるのかも知れない⁹⁾。

おわりに—今後の方向性

POLG変異によってmtDNA欠失が蓄積し、それに伴って双極性障害様の行動変化を示すような神経系を探索することにより、双極性障害の原因脳部位を同定することが可能かもしれない。これらの脳部位において形態学的変化をきたしている細胞の特徴を特定し、最終的にこの神経病理学的所見をヒト死後脳において確認することができれば、双極性障害の原因神経系同定につながるも期待される。

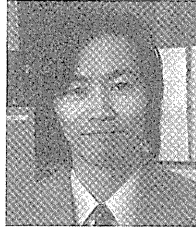
双極性障害のような主要な精神疾患を神経病理学的に定義することは、双極性障害研究の大きな進歩となるだけでなく、精神医学の新たなスタートになることが期待される。

[参考文献]

- 1) 加藤忠史: 双極性障害: ちくま新書, 2009.
- 2) 加藤忠史: うつ病の脳科学: 幻冬舎新書, 2009.
- 3) 加藤忠史: 脳と精神疾患: 朝倉書店, 2009.
- 4) Kato T, et al: Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. *Bipolar Disorder* 2: 180-190,2000.
- 5) Kasahara T, et al: Mice with neuron-specific accumulation of mitochondrial DNA mutations show mood disorder-like phenotypes. *Mol Psychiatry* 11: 577-593,2006.
- 6) Konradi C, et al: Molecular evidence for mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 61: 300-308,2004.
- 7) Hayashi A, et al: Aberrant endoplasmic reticulum stress response in lymphoblastoid cells from patients with bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 12: 33-43,2009.
- 8) Hayashi A, et al: Attenuated BDNF-induced upregulation of GABAergic markers in neurons lacking Xbp1. *Biochem Biophys Res Commun* 376: 758-763,2008.
- 9) Kato T, et al: Molecular neurobiology of bipolar disorder. *Trends Neurosci* 31: 495-503,2008.

うつ病の分子生物学的研究

Molecular biology of depression



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

◎うつ病は遺伝子、性格、養育、ストレス、身体因、薬剤など、多様な要因が複雑にからみあって発症する症候群であり、その分子生物学的研究には多様な方法と視点が必要となる。セロトニントランスポーター遺伝子とストレス・養育要因との相互作用、セロトニン合成酵素のまれな変異との関連など、興味深い報告がなされたが、その後の追試では確認されていない。ストレス脆弱性に DNA メチル化の関与が疑われている。抗うつ薬の作用メカニズムの研究から、うつ病では神経細胞が形態レベルで変化しており、抗うつ薬がこれを是正するという仮説が提示され、現在この方向での研究が多く行われている。



うつ病、セロトニン、BDNF、DNAメチル化

うつ病の分子生物学的研究の ストラテジー

うつ病の発症要因は、遺伝的基盤、病前性格、養育がストレス脆弱性に与える影響、ストレスが脳に与える影響、うつ病の危険因子となる身体因および薬剤など、多様である(図1)。

一方、うつ病の治療としては、抗うつ薬、電気けいれん療法、TMS(経頭蓋磁気刺激)、認知行動療法などがあり、こうした治療法の作用機転も研究対象となる。

患者の病態を直接調べる方法としては、遺伝学、脳画像法、生理学的測定、神経内分泌学的試験、脳脊髄液の測定、血液の測定、血液細胞の測定、死後脳研究など、さまざまな方法がある。これらの研究方法により得られた所見には、素因依存性の所見、すなわちうつ状態の有無にかかわらずみられ、うつ病へのかかりやすさ(脆弱性)を反映する所見と、状態依存性の所見(うつ状態を直接反映する所見)とがある。これらに加え、脆弱性をもつだけではみられないが、発症後は状態にかかわりなくみられるようになる所見、すなわち発症マーカーともいべき所見も存在する可能性がある。

また、うつ病は単一の疾患ではなく、異種性の

高い症候群というべきものであり、これらに共通な部分が想定されると同時に、各亜型に特異的な病態も存在する。たとえば、いわゆる内因性うつ病(メランコリー型)、非定型うつ病、季節性うつ病、いわゆる血管性うつ病、双極スペクトラムうつ病など、それぞれ異なった生物学的背景をもっている。

このように、うつ病とはさまざまな遺伝・環境要因が発症に関与し、多様な治療法が存在する症候群であり、さまざまな研究手法により得られる所見には状態依存性と素因依存性の所見が混在しているとともに、うつ状態に共通な所見とうつ病の亜型に特異的な所見とが共存していると考えられる。

したがって、うつ病の分子生物学的研究のストラテジーは多岐にわたり、そのデータの解釈にも注意が必要だと考えられる。本特集では遺伝子、神経内分泌、ストレス、ゲノム創薬、画像、NIRS、器質因、睡眠と、うつ病にかかわるほとんどの研究手法が網羅されているため、詳細は各項に譲るとして、本稿ではこれらの間の相互関係を分子生物学的視点から解き明かすことを主眼とした。

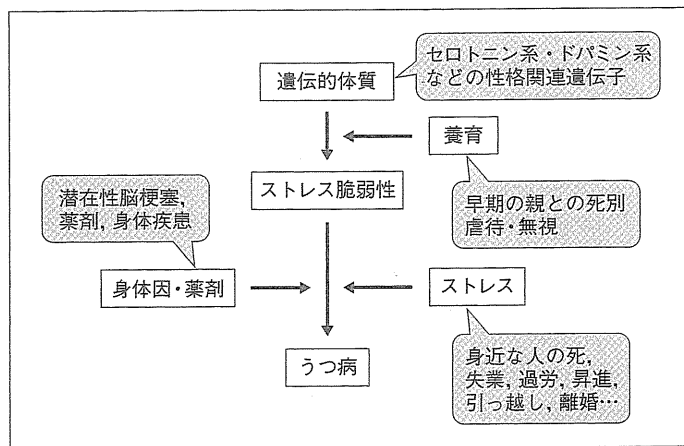


図 1 うつ病の発症メカニズム

遺伝-環境相互作用

うつ病の危険因子(リスクファクター)として、歴史的には執着性格やメランコリー型などの性格要因と状況因、すなわちある性格をもつ人に固有のストレス因子というべきものが重要視されてきた。一方、双生児研究、家族研究から、うつ病の発症に遺伝的要因がかかわることも明らかであり、遺伝的要因により説明できる部分は統合失調症や双極性障害に比べると低いものの、3~4割であると考えられている¹⁾。性格と遺伝子の関係に関する多くの研究から、遺伝的危険因子が性格を介して発症するとのモデルでとらえられるようになり²⁾、性格と状況因という古典的うつ病の考え方は、遺伝-環境相互作用という文脈で研究されるようになってきた。

Caspi ら³⁾は、セロトニントランスポーターのプロモーター多型(HTTLPR)の個人差により、ストレスを受けたときにうつ病を発症する率が異なることを 847 名という多数例の前向き研究により示した。同様の関係は虐待についてもみられ、S 型をもつことが虐待を受けたときにうつ病を発症することと関係していた。彼らがセロトニントランスポーターに着目したのは、これが抗うつ薬の標的分子と考えられているためである。シナプス前より放出されたセロトニンは、セロトニントランスポーターを介して再度取り込まれて分解される。このセロトニントランスポーター遺伝子の上流のプロモーターに、遺伝子発現量を変化させる

S 型と L 型の 2 種類がある(HTTLPR)とされ、精神医学領域でもっともよく研究された遺伝子多型となっている。とくに、発現量の少ない S 型が神経症傾向などの性格と関連していると報告されていることから、うつ病との関連も考えられたが、遺伝子関連研究では一致した結果が得られていなかった。Caspi らは、環境要因を考慮に入れることで、より明確な結論を得たと考えられたのである。

この研究は、うつ病における遺伝-環境相互作用をはじめて明確に示した研究として大きな関心を引いたが、その後の研究ではサンプル数の小さな論文では支持する結果も報告されたものの、より大きなサンプル数(4,175 名)での研究ではこうした遺伝-環境相互作用は否定された⁴⁾。

さらに、この S/L 多型は、PET により測定される脳内セロトニントランスポーター結合に影響しないこと⁵⁾、HTTLPR の多型は S 型と L 型の 2 つではなく、14 種類のアリルからなり、それぞれ機能の異なる複雑な多型であること⁶⁾から S 型、L 型の 2 分法での研究自体に疑問が生じているのが現状である。

一方、心血管系の危険因子(動脈硬化、高脂血症)などの身体的要因やインターフェロンなどの薬剤もうつ病の危険因子となり、食生活などの環境と相互作用してうつ病発症に関与すると考えられることから、これら内科領域の分子生物学研究も、うつ病の理解に寄与すると期待される。

まれな遺伝子変異によるうつ病の可能性

これまでの精神疾患の遺伝子研究は common variant common disease (CVCD) 仮説に基づく研究が多く、こうした場合に遺伝-環境相互作用が問題となる。一方、まれな遺伝子変異があると、環境因の有無にかかわらず精神疾患を発症するという場合も考えられ、こうした multiple rare variant common disease (MRVCD) 仮説に基づく研究も行われている。

セロトニン合成酵素であるトリプトファンヒドロキシラーゼの遺伝子、TPH のホモログとして見出された TPH2 が脳に選択的に発現していることがわかり、その病因的意義に関心が集まり、研究が行われた。その結果、TPH2 遺伝子の機能喪失変異(G1463A, R441H)が 87 名のうつ病患者中 9 名に存在し、219 名の健常対照群では 1 人もみられないと報告され⁷⁾、大きな関心をよび起こした。しかし、その後の多くの研究で、この所見は再現されなかった。

ストレスとストレス脆弱性

ストレスは視床下部-下垂体-副腎皮質系 (HPA 系) に影響するが、うつ病患者ではデキサメタゾン抑制試験の異常などから HPA 系のネガティブフィードバックが障害されていると考えられており、グルココルチコイド受容体が抗うつ治療のターゲットとしても検討されている。

虐待経験のあるうつ病患者では HPA 系のフィードバック障害がみられることなどから⁸⁾、幼少期の養育がこの系に影響を与え、うつ病への脆弱性が形成されると考えられている。Meaney らのグループは、あまり子育てをしないラットの仔はストレス耐性が低くなり、これが海馬グルココルチコイド受容体の発現量低下による視床下部-下垂体-副腎皮質系のフィードバック機能変化を介していると考えて研究を進めている。さらに彼らは、養育行動の程度により仔のグルココルチコイド受容体遺伝子のプロモーター領域の DNA メチル化が変化することがその分子メカニズムであると報告し、注目された⁹⁾。

ゲノム DNA は CpG アイランドの CpG 部分の C(シトシン)がメチル化修飾を受けるかどうか

によって、近傍の遺伝子の発現量が変化する。DNA メチル化状態は発達後はある程度安定していると考えられるが、受精卵でいったん消去されリプログラミングされることから、発生初期には不安定な状態にあると想像される。そのため、DNA メチル化が発生初期の環境との相互作用を記憶する役割を果たしていると想像されるのである。しかし、前述の論文後、他のグループによる追試の報告はない。その後、同グループからヒト死後脳研究の結果が発表され、虐待を受けた者では、グルココルチコイド受容体遺伝子の DNA メチル化が高かったと報告された¹⁰⁾。しかし、ラットで変化の見られた部位 (NGFI-A 結合部位) には全くメチル化は見られず、その上流の 2 サイトに差があり、「この部位は NGFI-A 結合部位ではないが、そのメチル化は NGFI-A による転写活性に影響する」というデータであったことから、さらなる検討が必要と思われる。いずれにせよ、ストレス脆弱性の分子基盤に DNA メチル化が関与しているかどうかはまだデータ不足といわざるをえないのが現状である。

抗うつ薬の作用メカニズム

抗精神病薬として開発されたイミプラミンが抗うつ作用をもつことが臨床試験のなかから見出され、これがセロトニン、ノルアドレナリンの取込み阻害作用をもっていたこと、結核の治療に用いられていた INH が気分高揚作用をもち、これがモノアミン酸化酵素阻害作用をもっていたことなどから、セロトニン欠乏がうつ病を引き起こし、抗うつ薬がシナプス間隙のセロトニンを増加させる作用を介して作用するというセロトニン仮説が生まれた。この理論に基づいてセロトニン選択的取込み阻害薬 (SSRI) が開発され、その臨床効果が証明されたことも、この仮説を裏づけるものと考えられた。

また、抗うつ薬がシナプスでセロトニンを増やす作用は数時間以内に発現すると考えられるのに対し、臨床効果の発現には 1~2 週間を要することから、セロトニンだけではすべてを説明できるほど単純ではないと考えられるようになった。抗うつ薬投与開始後数週間で脳内に現れる変化を調べた

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

Takaaki 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/ICOPY

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とは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マ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、コカインやショ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、アクセサリーサブユニット 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。

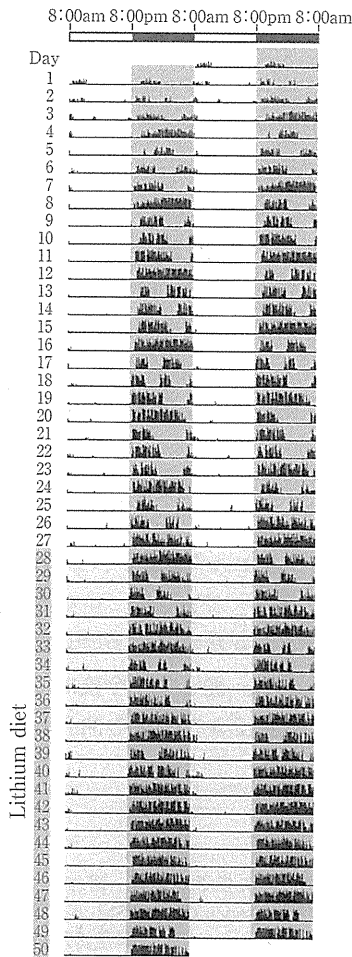


図 1 変異 *Polg1* マウスの行動に与えるリチウムの効果

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

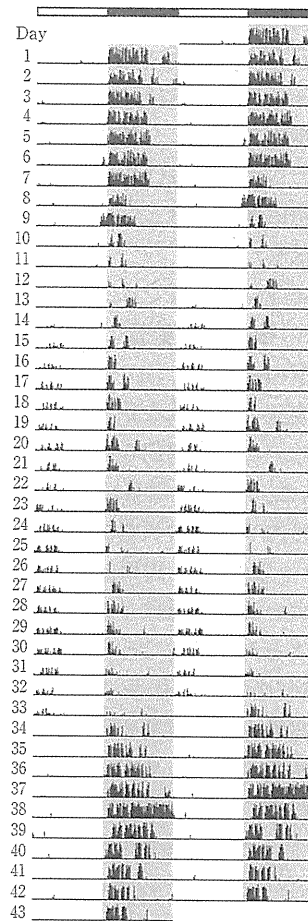


図 2 変異 *Polg1* マウスに見られた長期の行動変化 Day 14 から 33 までの間、日内リズムの異常を伴って、輪回し行動量が低下している。

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行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。

●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、重症なうつ病も含められていた。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⁸⁾。

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とは異なっており、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、パーソナリティー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。