

- tems: molecular mechanisms in mood disorders. *CNS Drugs* 23 Suppl 2 : 15-26, 2009.
- 11) Ferreira MA, et al : Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet* 40 : 1056-1058, 2008.
 - 12) Yang S, et al : Assessment of circadian function in fibroblasts of patients with bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 14 : 143-155, 2009.
 - 13) Malkoff-Schwartz S, et al : Stressful life events and social rhythm disruption in the onset of manic and depressive bipolar episodes: a preliminary investigation. *Arch Gen Psychiatry* 55 : 702-707, 1998.
 - 14) Meesters Y, van Houwelingen CA : Rapid mood swings after unmonitored light exposure. *Am J Psychiatry* 155 : 306, 1998.
 - 15) Wehr TA, et al : Treatment of rapidly cycling bipolar patient by using extended bed rest and darkness to stabilize the timing and duration of sleep. *Biol Psychiatry* 43 : 822-828, 1998.
 - 16) Barbini B, et al : Dark therapy for mania: a pilot study. *Bipolar Disord* 7 : 98-101, 2005.
 - 17) Frank E, et al : Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 62 : 996-1004, 2005.
 - 18) Klein PS, Melton DA : A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc Natl Acad Sci USA* 93 : 8455-8459, 1996.
 - 19) Dokucu ME, et al : Lithium- and valproate-induced alterations in circadian locomotor behavior in *Drosophila*. *Neuropsychopharmacology* 30 : 2216-2224, 2005.
 - 20) Yin L, et al : Nuclear receptor Rev-erb α is a critical lithium-sensitive component of the circadian clock. *Science* 311 : 1002-1005, 2006.
 - 21) King DP, et al : Positional cloning of the mouse circadian clock gene. *Cell* 89 : 641-653, 1997.
 - 22) Naylor E, et al : The circadian clock mutation alters sleep homeostasis in the mouse. *J Neurosci* 20 : 8138-8143, 2000.
 - 23) Roybal K, et al : Mania-like behavior induced by disruption of CLOCK. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007.
 - 24) McClung CA, et al : Regulation of dopaminergic transmission and cocaine reward by the Clock gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 102 : 9377-9381, 2005.
 - 25) Mukherjee S, et al : Knockdown of Clock in the ventral tegmental area through RNA interference results in a mixed state of mania and depression-like behavior. *Biol Psychiatry* 68 : 503-511, 2010.
 - 26) Kasahara T, et al : Mice with neuron-specific accumulation of mitochondrial DNA mutations show mood disorder-like phenotypes. *Mol Psychiatry* 11 : 577-593, 2006.
 - 27) 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.
 - 28) Halberg F, et al : Rhythmometry on urinary 17-ketosteroid excretion by healthy men and women and patients with chronic schizophrenia; possible chronopathology in depressive illness. *Arch Anat Histol Embryol* 51 : 299-311, 1968.
 - 29) 加藤忠史 : 双極性障害 - 脳にとって, 気分とは何なのか? In *精神の脳科学*, 加藤忠史, 他. 東大出版会 157-188, 2008.
 - 30) Nakao N, et al : Thyrotrophin in the pars tuberalis triggers photoperiodic response. *Nature* 452 : 317-322, 2008.
 - 31) Yoshimura T, et al : Light-induced hormone conversion of T4 to T3 regulates photoperiodic response of gonads in birds. *Nature* 426 : 178-181, 2003.
 - 32) Ono H, et al : Involvement of thyrotrophin in photoperiodic signal transduction in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 105 : 18238-18242, 2008.
 - 33) Kasahara T, et al : Genetic variation of melatonin productivity in laboratory mice under domestication. *Proc Natl Acad Sci USA* 107 : 6412-6417, 2010.
 - 34) Rubin CJ, et al : Whole-genome resequencing reveals loci under selection during chicken domestication. *Nature* 464 : 587-591, 2010.

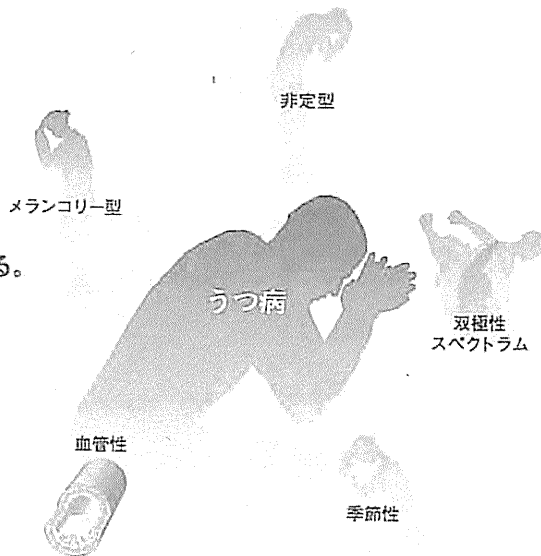
総論：うつ病の多様性と生物学

—特集にあたって—

●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

うつ病は、単一の疾患ではなく、さまざまな原因による症候群である。メランコリー型、非定型がおもな亜型として用いられているほか、血管性うつ病、双極性スペクトラムなど、原因を想定した分類法も提案されてはいるものの、臨床においてはこうした亜型を完全に区別することは困難である。今後、脳病態にもとづくうつ病の診断分類の再構築が求められる。



うつ病研究の必要性

厚生労働省の統計によると、疾患による社会的負担の指標である障害調整生存年^{*1} (DALY: 死亡または障害により失われる年数) は、1位が「がん」(19.6%)、2位が「うつ」(9.8%)、3位が「脳血管障害」(8.6%)と、うつ病はがん仅次于大きな社会負担となっている。これは、がんが死亡原因の1位であるのに対し、病気による休職の最大の原因がうつ病だからである。

日本の自殺率は先進国中で最悪であり、うつ病は自殺の最大の要因となっている。また、うつ病にかかると、がんによる死亡率が高まり、糖尿病や心筋梗塞にもかかりやすくなる。こうした事情から、世界各国で精神疾患は、がん、循環器疾患と並ぶ3大疾患の一つと認識されている。

近年、うつ病による受診者がうなぎ登りに増加し、社会問題となっている。マスメディアでは、うつ病が治りにくいのは精神科医の力量不足、といった論調も見受けられる。しかし、治りにくいうつ病患者が多いのは、うつ病の原因が解明されていないために、現在の治療法が対症療法にとどまっており、診断のための検査も存在

せず、面接による診断に頼っているため、病態に応じた適切な治療選択ができないからである。

うつ病にも、抗うつ薬が有効なメランコリー型^{*2}、心理療法が有効な非定型^{*3}、リハビリテーションが主体となる血管性、抗うつ薬で悪化しむしろ気分安定薬^{*4}が有効な双極性スペクトラム^{*5}など、さまざまなタイプがあると予想される。しかし、これらの亜型を確実に診断するのはむずかしく、実際の臨床にはあまり用いられていない。これを可能にするには、生物学的研究の推進によって、うつ病を生物学的に分類し、治療を最適化する必要がある。

気分障害の診断

気分症状の診断には、まず、身体疾患による気分障害^{*6}、物質誘発性気分障害などを鑑別し、つぎにエピソード^{*7}を診断し、エピソードの組合せにより障害を診断する。

DSM-IV^{*8}においては、大うつ病^{*9}エピソードの特徴を、重症度 精神病性、慢性、緊張病性^{*10}の特徴、メランコリー型の特徴、非定型の特徴、産後の発症、季節型などの特定用語により記述することとなっているが、これらが日

*1 障害調整生存年 (DALY) Disability adjusted life years. 早死と障害を合わせ、疾病による社会全体の負担を包括的に測定する指標。WHO (世界保健機関) や世界銀行など、国際機関が保健政策の優先度を定める場合の指標として広く使用している。世界的には、発展途上国における下痢症や急性呼吸器感染症による DALY の損失が大きいが、日本などの先進国では、がんや精神疾患、生活習慣病に起因する疾患による損失が大きい。指標の％は、全疾患により失われる年数のうち、各疾患の占める割合を示す。本文の数値は、厚生労働省の 1993 年のデータ。

*2~*9 P23 の用語集を参照。



常臨床に活用されているとはいいがたい。

実際には、(1)メランコリー型うつ病(内因性うつ病)、(2)非定型うつ病、(3)季節性うつ病、そして、DSM-IVには存在しないが、(4)血管性うつ病、(5)双極性スペクトラムうつ病などが、おもなサブタイプといえよう。

そして、これらのサブタイプによって、発症に関与する危険因子が異なり、生物学的な病態も異なると考えられる。

気分障害の亜型

メランコリー型うつ病(内因性うつ病)

メランコリー型とは、従来診断の「内因性うつ病」に相当し、よいことがあってもまったく改善しないような抑うつ気分が存在し、早朝覚醒、日内変動、制止・焦燥、体重減少、罪責感のうち三つ以上の症状を示す場合と定義される。臨床的には、メランコリー型は、抗うつ薬療法、とくに三環系抗うつ薬の有効性を示唆する指標といえる。このタイプのうつ病は、執着性格あるいはメランコリー親和型性格とよばれる性格を基盤とし、性格特異的に作用するストレス、すなわち状況因が重視されてきた。

動物実験では、ストレスを用いた研究が多くなされているが、うつ病を前提とした研究であれば、ストレス脆弱性とストレスの相互作用という観点が必要であろう。

うつ病では、視床下部-下垂体-副腎皮質(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)系^{*11}のネガティブフィードバックを調べる検査であるデキサメサゾン(dexamethasone, DEX)抑制試験(DST)ないしその改良版である、DEX-CRH試験で非抑制パターンを示す者が多いが、古くから、DSTは、内因性うつ病のみで非抑制パターンを示すと報告されてきた¹¹⁾。DEXによるネガティブフィードバックの障害は、おそらくはグルココルチコイド受容体(glucocorticoid receptor, GR)の機能低下によると考えられている。

ラットに拘束ストレスを21日間与えると、海馬の錐体細胞の樹状突起に萎縮が生じた¹²⁾との報告があり、それ以来多くの研究がなされ、ストレスが神経細胞の形態学的変化を引き起こすことが、多くの研究により示されてきた。こうしたストレスによる神経細胞の障害には、おそらく前述のメカニズムによるグルココルチコイドの過剰分泌が関与していると考えられる。うつ病患者の死後脳における検討では、海馬の神経新生に健常人との差はみられなかったことが報告されている一方¹³⁾、樹状突起の形態に関してはほとんど報告例がなく、今後の課題である。

うつ病に特徴的な認知パターンとして、「全か無か思考」や「過剰な一般化」が指摘されているが、こうした認知パターンは、外界の事物に対して、生物学的評価をおこない、「闘争・逃走」という両極端な行動のいずれかを選択するという、情動の特徴そのものである。

うつ病では、皮質を介した認知の経路よりも、扁桃体を介した情動による情報処理が優勢になっていると考えることができよう。ストレスによる神経細胞の萎縮や樹状突起スパインの減少は、前頭葉や海馬で報告されているが、扁桃体ではスパインの増加を引き起こすとの報告もある。ストレスによって、扁桃体を介した神経回路が優勢となることが、うつ病の病態の一部をなしているという可能性も考えられる¹⁴⁾。

非定型うつ病

昨今増加し、問題となっているのが、このタイプのうつ病である。

以前は、不安障害やパーソナリティー障害を基盤として、大うつ病エピソードの基準を満たすようなうつ状態となった場合、不安障害やパーソナリティー障害の一貫として治療していたが、実際には、抗うつ薬を用いることもあった。DSM-IVでは、併発症(comorbidity)の考え方によって、このような場合、不安障害やパーソナリティー障害と大うつ病性障害を併記するようになった。これは、従来よりなされてきた

*10

緊張病性

昏迷状態(意識はしっかりして周りで起こっていることを理解しているが、まったく動かず呼びかけにも反応しない状態)や精神運動興奮(無目的で身体的な落ち着きのなききともなう強い興奮)のほか、反響動作、反響言語などの特徴的な症状を呈する症候群。

*11

視床下部-下垂体-副腎皮質(HPA)系

ストレス応答経路の一つで、視床下部から副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモンが分泌され、それに応答して下垂体前葉からの副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)が分泌され、さらに副腎皮質からコルチゾールが分泌される。(特集2、功刀の稿参照)

うつ病の分子メカニズム用語集

DSM-IV

「精神疾患の診断・統計マニュアル第4版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV)」。アメリカ精神医学会が発行。現在は、第4版用修正版(DSM-IV-TR)となっている。2013年5月にDSM-Vの発表が予定されており、そのドラフト版が公表されている。表参照。

ICD-10

「国際疾病分類 第10版 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10)」。WHO(世界保健機構)が発表している疾病分類。明確な診断基準ではない。

気分障害

気分(感情)の障害により日常生活になんらかの支障をきたす状態。
[大うつ病性障害][双極性障害]などが含まれる。表参照。

双極性障害

躁状態とうつ状態を繰り返す精神疾患。いわゆる「躁うつ病」をさす。DSM-IVでは、表のように分類されている。

うつ病

通称であり、診断基準には「うつ病」は存在しない。ほぼ、大うつ病性障害(major depressive disorder)をさすと考えてよい。表参照。

メランコリー型うつ病

気分の落ち込み、意欲・関心の低下、思考力・集中力の低下、食欲の低下、不眠などをおもな症状とする一般的なうつ病。うつ病にかかりやすい性格の一つとして、「秩序を愛し、几帳面で仕事熱心、対人関係では律儀で誠実、他者への配慮が強く、責任感が強い」性格を「メランコリー型性格」という。

非定型うつ病

メランコリー型うつ病では楽しいことや嬉しいことがあっても気分がよくなるのに対して、非定型うつ病では、そのような出来事に対して反応し気分が軽くなる。また、過食・過眠の傾向があり、メランコリー型うつ病に比べると精神療法の比重が増す。

エピソード

一定期間持続するうつ状態、躁状態などのこと。病相ともいう。

気分安定薬

躁状態やうつ状態を改善し、予防する薬。双極性障害に用いられる。

セロトニン

セロトニンは、全身に存在し、さまざまな生理活性をもつ。脳では、セロトニン神経は脳幹部に細胞体があり、脳全体に突起を伸ばしている。

対症療法を正当化したものではあるが、いったん診断名が併記されると、これが一人歩きするようになってしまった面もある。

非定型の特徴は、もともと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統計学的に抽出されたもので、メランコリー型とは逆に気分の反応性があり、よいことがあると気分が明るくなるという特徴を示す。さらに、体重増加または食欲増加、過眠、鉛様の麻痺(手足が鉛のように重たい感覚)、対人関係の敏感さ、のうち二つ以上を示す場合をいう。このタイプは、三環系抗うつ薬に反応しにくい群であるといえる。

非定型うつ病では、メランコリー型と逆に、DSTでは過抑制がみられる場合もある。

非定型うつ病の危険因子としては、虐待などの不適切な養育が重要と考えられる。小児期の虐待、無視がうつ病のリスクを高めることは、大規模なコホート研究でも確認された⁽⁵⁾。養育の問題は、うつ病に限らず、不安障害やパ-

ソナリティー障害の危険因子でもある

母仔分離によって、不安、社会行動の異常などの行動変化が生じることは、多くの動物実験から明らかにされている。養育の影響によって、海馬GRの発現量が変化し、HPA系のフィードバック機能が変化することが関係していると推測され⁽⁶⁾、そのメカニズムとして、GR遺伝子のDNAメチル化の変化が関与すると考えられたこともあったが⁽⁷⁾、その後の研究では、必ずしも支持されていない⁽⁸⁾。

季節性うつ病

このタイプは、高緯度地方に多く、冬季に過眠、過食(炭水化物飢餓)をとまなうことが特徴である。春に軽躁状態をとまなう、II型双極性障害(表)の場合もある。季節性うつ病では、光療法が有効である。

近年、動物で光周性、すなわち一年間の日照時間の変化にともなう生物の反応について



の研究が進み、光周性に甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating hormone, TSH) が関与することなどが明らかにされている。

ウズラでは、日照時間が長くなると、下垂体の隆起葉という部位で、TSH が合成され、これが上衣細胞に作用し、甲状腺ホルモンを活性化する酵素である2型脱ヨウ素酵素 (type 2 deiodinase, DIO2) を増加させる⁽⁹⁾。その結果、T4 (低活性型の甲状腺ホルモン) がT3 (高活性型) に変換される。これによって、性腺刺激ホルモン放出ホルモン (Gonadotropin releasing hormone, GnRH) が分泌され、繁殖活動が盛んとなる⁽¹⁰⁾。

これらの基礎研究の成果は、甲状腺刺激ホルモンとして知られていたTSHが、年周期のリズムを規定する、「春を告げるホルモン」でもあることを示している。これまで、甲状腺機能低下症にともなううつ病、難治性うつ病に対する甲状腺ホルモン剤の増強療法の有効性、リチウムによるTSH上昇にともなう急速交代化^{*12}など、さまざまな形で、気分障害と甲状腺機能の関係が指摘されてきたが、こうした知見が、うつ病と甲状腺の関係に関する理解に、新たな道を切りひらく可能性が期待されている。

季節性うつ病は、進化的には、氷河期への人類の適応の結果などと解釈されているが、光周性と進化に関しても、最近興味深い知見が得られている。

次世代シーケンサーを用いてニワトリの全ゲノムを解読した研究によれば、8種のニワトリとその先祖である野生のニワトリでのゲノム変化を調べたところ、ニワトリでは家禽化にともなう、TSH受容体の変異が生じていることが見いだされたという⁽¹¹⁾。これは、光周性が失われることによって、年中繁殖できるようになり、経営上有利であったニワトリが選択されてきたものと考えられた。

なお、光周性の起点となるのは、夜に分泌されるホルモン、メラトニンであり、日照時間が長くなると、メラトニン分泌が減少すること

表 DSM-IVによる気分障害の分類

双極性障害	双極I型障害	躁病エピソードと大うつ病エピソードがともにみられる
	双極II型障害	軽躁病エピソードと大うつ病エピソードがみられる
	気分循環性障害	軽度の躁症状と軽度のうつ症状
	特定不能の双極性障害	
うつ病性障害	大うつ病性障害	一般に「うつ病」というとほぼ大うつ病性障害をさす。軽症、中等症、重症に分けられる
	気分変調性障害	以前は抑うつ神経症ともよばれた。軽うつ状態が慢性的に続く(2年以上)疾患
	特定不能のうつ病性障害	
一般身体疾患による気分障害		
物質誘発性気分障害		
特定不能の気分障害		

が光周性に関係していると考えられる。マウスにおいて、このメラトニンの変化が光周性に与える影響も、TSHを介すると考えられている⁽¹²⁾。C57BL/6系統をはじめとして、ほとんどの実験用マウスはメラトニンを欠損している。これは、メラトニンがないと性腺の発達が早くなり、こうしたマウスが選択されることにより、実験室で進化してきたと考えられた⁽¹³⁾。メラトニンのアゴニストであるアゴメラチン (agomelatine) が抗うつ薬として開発されているが、多くのうつ病の研究は、メラトニンをもたない実験用マウスでおこなわれていることは、注意が必要である。

これまで広く実験に用いられてきたマウスは、攻撃性が少なく、従順であるといった行動上の特徴に加えて、生物リズムの観点からも、実験に都合よいように選択されてきた可能性が考えられる。今後の気分障害研究では、メラトニンを有し、攻撃的で敏捷であるなど、野生のマウスの特徴を保持している、MSM系統などの野生由来マウスの利用が必要となるかもしれない。

血管性うつ病

このような診断名はDSM-IVには存在しな

*12 急速交代化
年に4回以上の躁病エピソードまたは/かつ大うつ病エピソードがある状態となること。

*13

寛解

寛解とは、症状がほぼ消失し、日常生活が支障なく送れる程度にまで改善していることをさす。

いが、高齢になって発症したうつ病患者と、若年で発症したうつ病患者では、同年齢で比べても、高齢発症の患者のほうが、MRIで脳梗塞が多く見いだされた。これを契機として⁽¹⁴⁾、血管性うつ病 (vascular depression) の概念が提唱された^(15, 16)。

血管性うつ病は、寛解⁽¹³⁾率が低く、残遺症状がみられ、抗うつ薬は副作用が出やすいなど、臨床的に治療が困難な一群である。

このような場合、抗うつ薬の効果が乏しく、大うつ病の回復が遅く、軽度の認知障害や意欲低下といった症状を一部残す場合があるなど、予後に特徴がある。

ただし、コホート研究の結果では、うつ病が脳梗塞の危険因子であるという逆の関係も報告されており⁽¹⁷⁾、その解釈は簡単ではない。

双極性スペクトラムうつ病

双極性障害患者の半数以上は、初発は大うつ病エピソードである。したがって、大うつ病と診断されている患者の一部は、潜在的な双極性障害であることになる。

とくに、双極性障害の家族歴、抗うつ薬誘発性の躁・軽躁状態、若年 (25歳未満) 発症、精神病症状 (妄想や幻覚) などがあると、大うつ病の診断でも、その後双極性障害へと診断が変更される可能性が高く、双極性スペクトラムの指標といえる。

当然ながら、このタイプでの主要な危険因子は、双極性障害の遺伝負因ということになる。

うつ病の亜型と生物学

このように、うつ病は決して一つの病気ではなく、多様な原因によって生じる症候群であり、サブタイプごとに、危険因子も異なることは間違いない。

ところが、臨床的にこれらのサブタイプを的確に診断しようとしても、現状の面接による診断では限界がある。

そのためもあって、臨床研究においても、こ

れらの亜型に分けず、「大うつ病」を対象としている場合が少なくない。しかし、双極性障害のゲノムワイド関連研究ですら、顕著な所見が得られないなか、「大うつ病性障害」を対象としていたのでは、確実な生物学的所見を得ることはむずかしいのではないだろうか。

現状の診断基準による亜型分類には限界があることを踏まえつつ、少しずつ生物学的知見を積み重ね、それらをもとに診断基準を再考していくという、地道な繰り返しを通して、生物学的な基盤のある気分障害の下位分類が確立できるまで、一步一步研究を進めていく必要があるといえよう。

Profile

かとう・ただふみ

1988年、東京大学医学部卒業。滋賀医科大学精神医学講座助手、東京大学医学部精神神経科講師を経て、2001年より現職 (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)。専門は双極性障害 (躁うつ病) の脳科学研究。著書に「双極性障害 躁うつ病の対処と治療」(ちくま新書)「脳と精神疾患」(朝倉書店)「うつ病の脳科学—精神科医療の未来を切り拓く」(幻冬舎新書)など。

参考文献

- [1] Rush A J et al: "The dexamethasone suppression test in patients with mood disorders" J Clin Psychiatry 57 (1996) 470-484
- [2] Watanabe Y, Gould E & McEwen B S: "Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons" Brain Res 21 (1992) 341-345
- [3] Reif A et al: "Neural stem cell proliferation is decreased in schizophrenia, but not in depression" Mol Psychiatry 5 (2006) 514-522
- [4] 加藤忠史:「脳と精神疾患」朝倉書店 (2009)
- [5] Widom C S, DuMont K & Czaja S J: "A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up" Arch Gen Psychiatry 1 (2007) 49-56
- [6] Meaney M J: "Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations" Annu Rev Neurosci 24 (2001) 1161-1192
- [7] Weaver I C et al: "Epigenetic programming by maternal behavior" Nat Neurosci 8 (2004) 847-854
- [8] Daniels W M et al: "Maternal separation alters nerve growth factor and corticosterone levels but not the DNA methylation status of the exon 1 (7) glucocorticoid receptor promoter region" Metab Brain Dis 4 (2009) 615-627
- [9] Nakao N et al: "Thyrotropin in the pars tuberalis triggers photoperiodic response" Nature 452 (2008) 317-322
- [10] Yoshimura T et al: "Light-induced hormone conversion of T4 to T3 regulates photoperiodic response of gonads in birds" Nature 426 (2003) 178-181
- [11] Rubin C J et al: "Whole-genome resequencing reveals loci under selection during chicken domestication" Nature 464 (2010) 587-591
- [12] Ono H et al: "Involvement of thyrotropin in photoperiodic signal transduction in mice" Proc Natl Acad Sci USA 105 (2008) 18238-18242
- [13] Kasahara T: "Genetic variation of melatonin productivity in laboratory mice under domestication" Proc Natl Acad Sci USA 107 (2010) 6412-6417
- [14] Fujikawa T, Yamawaki S & Touhoda Y: "Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression" Stroke 24 (1993) 1631-1634
- [15] Krishnan K R, Hays J C & Blazer DG: "MRI-defined vascular depression" Am J Psychiatry 154 (1997) 497-501
- [16] Alexopoulos G S et al: "Clinically defined vascular depression" Am J Psychiatry 154 (1997) 562-565
- [17] Salaycik K J et al: "Depressive symptoms and risk of stroke: the Framingham Study" Stroke 38 (2007) 16-21

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

そうきょくせいしやうがい

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 ちだひと
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」「こころだっからだです」。

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>

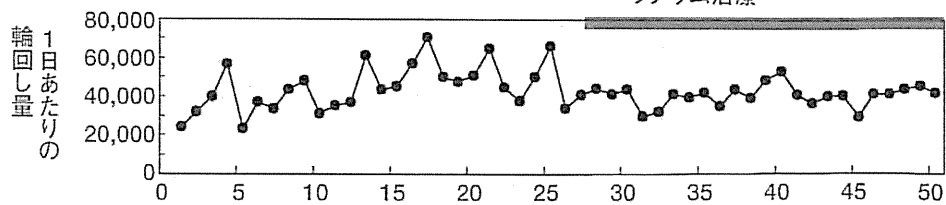
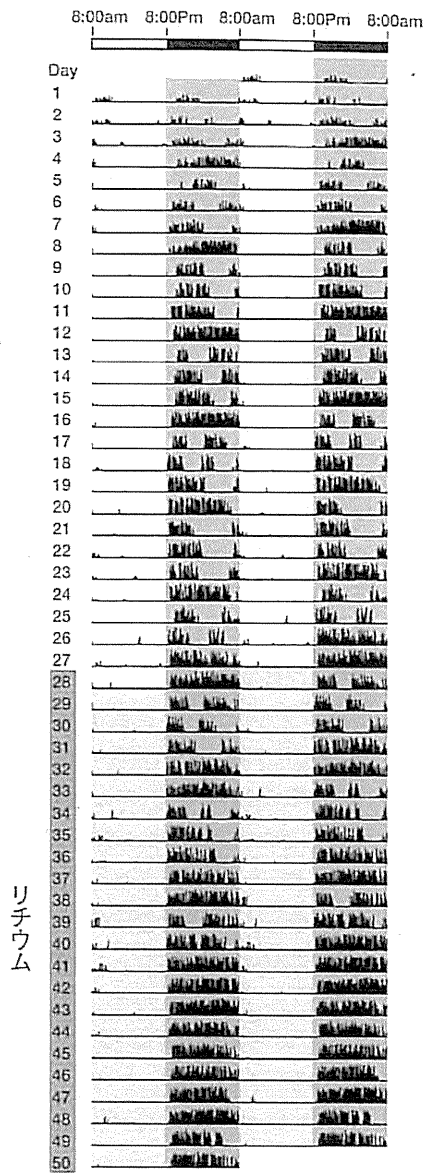


図1 変異Polgトランスジェニックマウスにおける行動リズムの変化
性周期に伴う、周期的な輪回し行動量の変化がみられた。この周期的行動量変化は、リチウム投与により改善した。

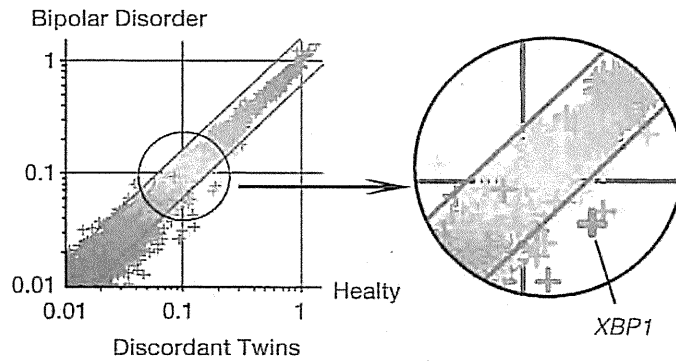


図2 双極性障害に関して不一致な、一卵性双生児の培養リンパ芽球における遺伝子発現解析

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、^{筋力低下}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)による神経突起伸長、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と期待される。

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.

ミトコンドリアDNAと気分障害

Mitochondrial DNA and mood disorder



加藤 忠史

Tadamuni 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

つ病の罹患者率が女性で 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 年以來、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 では核ゲノムのみならず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く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 ANTF1 gene. *Neuromuscul. Disord.*, **13** : 162-165, 2003.
- 22) Spellbrink, 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) Tyynismaa, 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) Sabunciyani, 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 agonal-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.

視床室傍核

高田 篤^{*,**} 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
 **九州大学大学院医学研究院精神病理学分野

はじめに

視床室傍核 (paraventricular thalamic nucleus: PVT) は、正中線上に位置する視床亜核群である正中核群 (midline nuclei) を構成する核で、その名の通り、げっ歯類、霊長類ともに、第三脳室に接する形で存在する (図1)。PVTのことを、特に気分障害が専門の方との会話の中で話題にすると、「ああ、室傍核ですね。CRH (corticotropin-releasing hormone) ニューロンがHPA (hypothalamic-pituitary-adrenal) 系に云々…」と、視床下部室傍核 (paraventricular hypothalamic nucleus: PVN) と混同されることが少なくないが、こちら、すなわちPVTは、一般的には、「視床下部」ではなく、「視床」に含まれる核である。ただし、発生学観点からは、手綱核、松果体とともに「視床上部 (epithalamus)」として分類されることもある¹⁾。機能的な類似性からみても、視床上部の一員であると考えると理解しやすい。

前述のPVNと間違われやすい、というエピソードからもわかる通り、これまで気分障害との直接的な関連を検討した研究は、ほとんどないといってよい状況である

Key Words

- ・視床上部 (epithalamus)
- ・ストレス反応 (stress response)
- ・概日リズム (circadian rhythm)

([“paraventricular thalamic nucleus” or “paraventricular nucleus of the thalamus”] and [“mood disorder” or “major depressive disorder” or “bipolar disorder”] のワードでPubMedを検索するとわずかに1ヒットで、その一件もどうやらPVNとPVTの誤植によるようだ)。しかしながらPVTは、情動・気分などとも関連しうのような、興味深い解剖学的、機能的特徴を有している。本稿では、それらについて概説したい。

PVTの解剖

順行性、逆行性トレーサーを用いて、ラットでPVTからの投射先を調べた最近の研究では、下辺縁皮質 (腹内側前頭前野の一部)、島皮質、嗅内皮質、海馬台、前嗅核、前障、外側中核、背側線条体、側坐核、嗅結節、分界条床核、扁桃核、視交叉上核、弓状核、視床背内側核などが投射先として同定されている²⁾。また、前部PVTと後部PVTに分けて比較すると、両者の投射先は、おおむね重複しているが、それら重複部分では後部PVTからの投射の方が全体的に多く、扁桃核基底核および中心核、背側線条体への投射は、特に後部PVTからのものが多いと報告されている²⁾。

PVTへの投射元としては、脳幹部では縫線核、背斑核、脚橋被蓋核、外背側被蓋核などが³⁾、前脳では視床下部 (外側、脳室周囲、内側視索前野)、分界条床核、内側中隔、淡蒼球などが⁴⁾⁵⁾同定されている。また細胞特性としては、上記脳幹部からのセロトニン、ノルアド

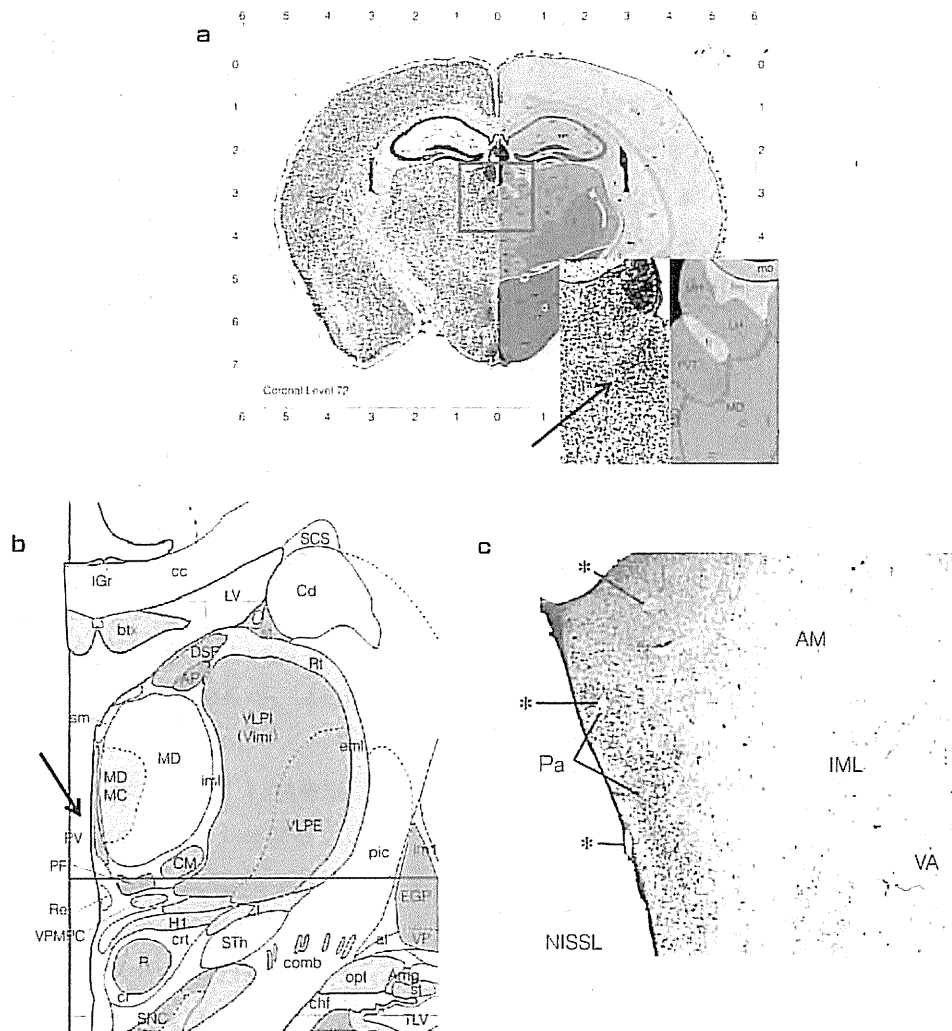


図 1. マウスとヒトの PVT

- a : PVT を含むマウス脳冠状断切片のニッスル染色像 (向かって左半球) と、対応した解剖アトラス (右半球)。挿入図は赤四角部の拡大図で、矢印で示した、やや周囲にくらべて細胞密度が高い部分が PVT。
- b : ヒト脳冠状断面の、PVT を含む視床を中心とした解剖アトラス図。矢印で示した、PV と書かれている紫の部分が PVT。
- c : ヒト PVT のニッスル染色像 (b よりも物側の断面)。Pa と示してあるのが PVT。マウスほどはっきりしないが、PVT の細胞密度は周囲とくらべるとやや高くなっているようにみえる。

(a : Allen Mouse Brain Atlas²⁸⁾, b : Mai JK *et al.*, 2007²⁹⁾, c : Uroz V *et al.*, 2004¹¹⁾より改変引用)

レナリンニューロンの他、オレキシンニューロン⁶⁾、CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript) ニューロン⁷⁾、コレシストキニン、サブスタンス P 陽性線維⁸⁾などの投射が報告されている。

マカクザルでも同様に PVT の入出力が調べられており、皮質の中で特に膝下野、続いて前部帯状回、島皮質と強い相互連絡があること、皮質下構造では特に側坐核への投射が強く、扁桃核、視交叉上核・内側視索前野などの内側視床下部、外側中隔にも比較的強い投射がある

こと、内側視床下部、扁桃核、背側縫線核・中脳水道周囲灰白質などから強い投射を受け、セロトニン、オレキシン、CRH ニューロンの神経終末が存在することなどが報告されている (図 2)⁹⁾¹⁰⁾。

ヒトでの研究は少ないが、死後脳で PVT を免疫組織化学的に特徴づけた研究が一報あり、カルレチニンおよびカルペンディン陽性の細胞体と神経網 (neuropil) がみられること、パルブアルブミン抗体を用いた免疫染色では、ほとんど染まらないこと、サブスタンス P、エン

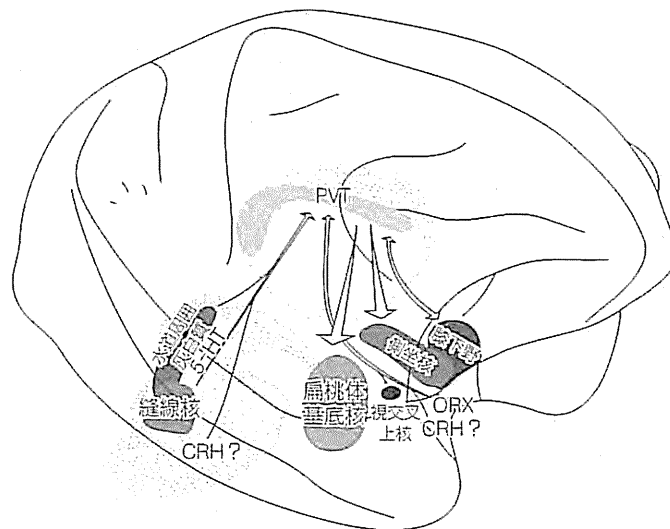


図 2. マカクザルにおける PVT の入出力の模式図
 ORX : オレキシン, 5-HT : セロトニン
 (Hsu DT *et al.*, 2009¹⁰⁾ より改変引用)

ケファリン抗体で染まる varicose fiber が多くみられること, LAMP (limbic system-associated membrane protein) 抗体で強く染まる神経網が広範に存在することなどが報告されている¹¹⁾.

これら PVT の解剖学的特徴は,

- ① 側坐核, 扁桃核, 外側中隔, 視床下部といった, 種々の辺縁系脳部位と連絡がある
 - ② 皮質の中では, 膝下野 (うつ病患者での代謝, 血流変化が報告され, 深部電極刺激の対象部位でもある) および隣接する前部帯状回 (認知や情動の統合処理に関連するといわれ, 双極性障害, 統合失調症患者での介在ニューロン減少が比較的よく一致している), 高皮質 (内臓感覚と関連した情動に関連しているといわれ, 双極性障害患者の MRI メタ解析で体積減少が報告されている), と特に強い連絡がある
 - ③ 中脳, 視床下部などから, さまざまなモノアミンニューロン, 神経ペプチドニューロンの投射を受けている
- とまとめることができよう. すなわち, PVT は情動・気分などとの関連が示唆される脳部位とのあいだに, 密な連絡を有する脳部位であることがわかる.

PVT の機能

引き続き, 実験動物での傷害実験や, c-Fos 陽性細胞の発現パターンを観察などから推定されている,

PVT の機能について概説する.

ストレス反応

PVT は, 恐怖条件づけ, 拘束, 実験者によるハンドリング, 水泳, フットショック, エアパフ刺激, 断眠, 塩欠乏, 低血糖, 低酸素状態などの, 種々のストレスに伴って, c-Fos 発現がみられることが知られている¹⁰⁾. さらに, 急性のフットショック刺激を与えると, PVT の神経細胞のうち, 前頭前野内側部, 側坐核, 扁桃核に投射するものが特に活性化されることも報告されている¹²⁾.

PVT の傷害は, 扁桃核中心核での急性ストレスに対する c-Fos 反応を増強することが知られている¹³⁾. またラットでは, くり返し同種のストレスを与えると, ストレスに対する HPA 系の反応が抑制される (馴化する) ことが知られているが, 後部 PVT を傷害すると, 急性ストレスに対する HPA 系の反応は変わらない一方で, この馴化が抑制されることが報告されている¹⁴⁾. 慢性ストレスに対する馴化は, ストレス期間中の後部 PVT へのコルチコステロン投与で促進され, グルココルチコイド/ミネラルコルチコイド受容体阻害薬投与で抑制されたため, この経路を介したものと考えられている¹⁵⁾. ヒトでの関連所見としては, 急性の低血糖状態時に PET 検査を施行すると, 内側眼窩前頭前野, 視床, 水道周囲灰白質などで神経活動増加が観察される¹⁶⁾のに対して,

反復性の低血糖が一日間持続した状態で検査すると、PVTを含む内側正中の視床で特異的に活動増加がみられるということも報告されている¹⁷⁾。

行動リズム

解剖の項で記した内容とも一部重複するが、PVTは概日リズム形成にかかわる3つの脳部位、すなわち視交叉上核、膝状体間小葉¹⁸⁾、および網膜¹⁹⁾から投射を受ける。また、オレキシン、ノルアドレナリン、セロトニンニューロンといった、覚醒状態の形成に重要な神経系からの投射も受ける。さらに、PVTの神経細胞の活動は日内変動を示す²⁰⁾。そのため、PVTは行動リズムの形成・調節において、何らかの役割を果たしている可能性が考えられる。活動性の日内変動に関しては、夜行性のラットでも、昼行性のラットでも、行動期にc-Fos陽性細胞が増える²¹⁾という特徴がみられる。そのためPVTは、視交叉上核により作られたリズムを元に、行動量の概日リズムを制御する部位ではないかという意見もある。

PVTの傷害実験では、夜行性ラットを恒暗条件で飼育し、活動期のおわりに光照射をすると、野生型および後部PVTを傷害したラットでは位相が前進する一方、前部PVTを傷害したマウスでは、逆に位相の後退がみられることが報告されている。この研究では、前部PVTへの電気刺激あるいはグルタミン酸注入が、光照射と同様の効果があることも認めている。これらのことから、前部PVTの神経活動は、概日リズムを光に同調をさせる役割があると考えられる²²⁾。またラットでは、制限給餌により、昼間の2時間のみ餌を与えるようにすると、餌が出る前の時間帯に活動が増加する現象(anticipatory activity)がみられるが、PVTを破壊すると、このような行動がみられなくなることが報告されている²³⁾。しかし、この結果は再現されなかったとする報告もある²⁴⁾。

精神疾患との関連

上記のような解剖学的・機能的特徴をふまえると、PVTは、ストレスおよび光を含む外界の情報を中継して辺縁系・辺縁皮質に伝達し、認知・行動を制御する部

位としての役割を担っているのかもしれない。その仮説が正しいとすれば、PVTの機能障害は、精神疾患、特に気分障害と関連する可能性がある。冒頭で述べたように、PVTと気分障害の直接的な関連を調べた論文は、ほとんどないが、間接的に関連を示唆するデータを、いくつか紹介する。

反復性経頭蓋磁気刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS)は、うつ病に対する有効性が示されている治療法の一つであるが、PVTは、rTMSによってc-Fosの発現が最も強く誘導される脳部位である(ラットでの実験、図3a)²⁵⁾。また、*in vivo*ではrTMSによって前頭葉(主に下辺縁皮質)などでもc-Fosの発現が観察される一方、脳スライスに対するrTMSではPVTが特異的に賦活化される。PVTの賦活が、rTMSのうつ病に対する作用メカニズムに関係している可能性も考えられる。

また、PVTを含む視床背内側部(medial thalamus)は、うつ病患者の脳機能画像研究でシグナル変化が観察される脳部位の一つである(図3b)²⁶⁾。その他のシグナル変化部位として、くり返し報告されているものが膝下野、側坐核であることを考えると、これらの領域とPVTを含むような神経回路の異常が気分障害患者ではあるのかもしれない。

なお、ラットでは、視床のうち、PVTのみが、非定型抗精神病薬であるクロザピンの投与により賦活される。等価の他の抗精神病薬、ドパミンD₁受容体阻害薬、セロトニン_{2A/2C}受容体阻害薬、α1アドレナリン受容体阻害薬、抗コリン薬の投与では、いずれも同様の変化はみられなかった²⁷⁾。この所見は、クロザピンの作用の特徴的な作用プロファイルと関係している可能性も考えられる。

おわりに

本稿で述べたように、PVTは、特に気分障害研究において「気になる脳部位」であるということができよう。しかしながら、今まであまりヒトで研究されてこなかったのは、脳深部にあるうえ、小さな神経核であるために、非侵襲的脳画像研究や生理学的研究が困難であったためと思われる。

こうした問題を克服するには、動物モデルや死後脳を

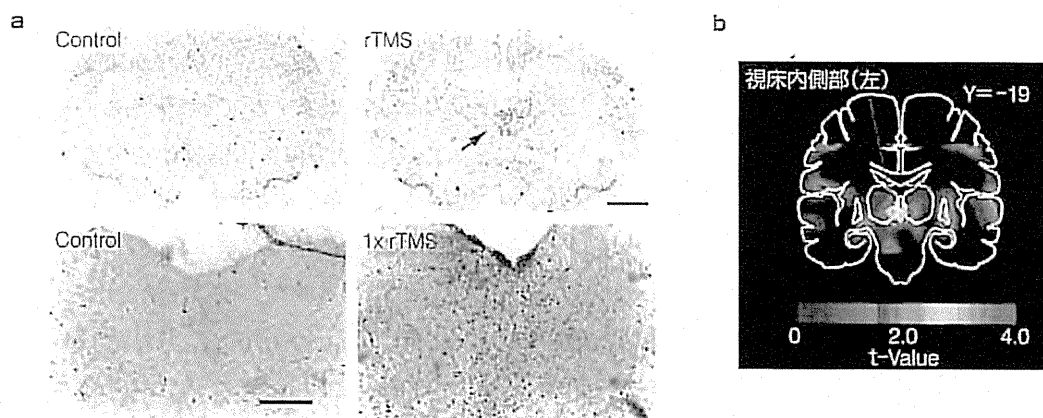


図 3. ラットに対する反復性経頭蓋磁気刺激 (rTMS) による PVT の賦活化

a : 左側がコントロールの実験結果で, 右側が rTMS 後の所見. 上段は脳切片全体, 下段は PVT の拡大図.

b : うつ病患者で観察された, PVT を含む左視床内側部の血流上昇. 解剖の対応は, それぞれ図 1a, b を参考いただきたい.

(a : Ji RR *et al.*, 1998²⁵⁾, b : Price JL *et al.*, 2010²⁶⁾ より改変引用)

用いた, 組織学的・分子生物学的検討が重要であろう. これらの研究の進展により, 将来的には, PVT に焦点をあてた *in vivo* イメージングの検討が可能となるかも知れない.

PVT と精神疾患との関連について, 今後, さらなる研究が期待される.



文 献

- 1) Jones EG : *The Thalamus, 2nd edn.* Cambridge University Press, Cambridge, 2007
- 2) Vertes RP, Hoover WB : Projections of the paraventricular and paratenial nuclei of the dorsal midline thalamus in the rat. *J Comp Neurol* 508 : 212-237, 2008
- 3) Krout KE, Belzer RE, Loewy AD : Brainstem projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat. *J Comp Neurol* 448 : 53-101, 2002
- 4) Arluison M, Derer P : Forebrain connections of the rat paraventricular thalamic nucleus as demonstrated using the carbocyanide dye DiI. *Neurobiology (Bp)* 1 : 337-350, 1993
- 5) Sugimoto T, Hattori T : Direct projections from the globus pallidus to the paraventricular nucleus of the thalamus in the rat. *Brain Res* 323 : 188-192, 1984
- 6) Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN *et al* : Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 18 : 9996-10015, 1998
- 7) Parsons MP, Li S, Kirouac GJ : The paraventricular nucleus of the thalamus as an interface between the orexin and CART peptides and the shell of the nucleus accumbens. *Synapse* 59 : 480-490, 2006
- 8) Otake K : Cholecystokinin and substance P immunoreactive projections to the paraventricular thalamic nucleus in the rat. *Neurosci Res* 51 : 383-394, 2005
- 9) Hsu DT, Price JL : Midline and intralaminar thalamic connections with the orbital and medial prefrontal networks in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 504 : 89-111, 2007
- 10) Hsu DT, Price JL : Paraventricular thalamic nucleus : subcortical connections and innervation by serotonin, orexin, and corticotropin-releasing hormone in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 512 : 825-848, 2009
- 11) Uroz V, Prensa L, Giménez-Amaya JM : Chemical anatomy of the human paraventricular thalamic nucleus. *Synapse* 51 : 173-185, 2004
- 12) Bubser M, Deutch AY : Stress induces Fos expression in neurons of the thalamic paraventricular nucleus that innervate limbic forebrain sites. *Synapse* 32 : 13-22, 1999
- 13) Spencer SJ, Fox JC, Day TA : Thalamic paraventricular nucleus lesions facilitate central amygdala neuronal responses to acute psychological stress. *Brain Res* 997 : 234-237, 2004
- 14) Bhatnagar S, Huber R, Nowak N *et al* : Lesions of the posterior paraventricular thalamus block habituation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to repeated restraint. *J Neuroendocrinol* 14 : 403-410, 2002