

格あるいはメランコリー親和型性格、状況因と呼ばれる、性格特異的に作用するストレスが重視されてきた。メランコリー型は、抗うつ薬療法、特に三環系抗うつ薬の有効性を示唆する指標といえる。

非定型うつ病は、昨今増加しており、特に問題となっている。この診断が増加した背景には、DSMが採用している併発症 (comorbidity) の考え方によって、不安障害やパーソナリティ障害を基盤として大うつ病エピソードを発症した場合でも、大うつ病性障害という診断名が併記されるようになったことが挙げられる。通常、医学では、多彩な症状を呈する患者に遭遇した場合、すべて説明できる診断を検討しようとするわけであるが、DSMは、疾患概念自体を洗練させていく研究にも用いることが意図されていたため、このような形となった。非定型の特徴は、元々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抽出されたが、逆にいえば、三環系抗うつ薬に反応しにくい群であるといえる。

季節性うつ病は、高緯度地方に多く、冬季の過眠・過食を伴う非定型なうつ状態を特徴とする。ケースによっては、春に軽躁状態を伴い、双極II型障害、季節型と診断される場合もある。光療法が有効である。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。

血管性うつ病は、DSM-IVにも、DSM-5ドラフトにもないが、潜在性脳梗塞を伴う高齢者のうつ病である。高齢発症のうつ病患者では、多くで潜在性脳梗塞がみられるが、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。

双極スペクトラムうつ病は、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、という考えに基づく。実際、大うつ病と診断された後、長期経過の中で、躁状態ないし軽躁状態を呈し、双極性障害へと診断が変更されるケースは少なくない。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) などが双極スペクトラムの指標として挙げられている。

2. うつ病の病型と危険因子

メランコリー型の危険因子としては、性格 (およびその基盤となる遺伝要因、および養育要因) およびライフイベントが重要である。

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。

季節性うつ病では、季節および日照時間が最大の要因である。

血管性うつ病には、脳血管系の危険因子が関係すると推測される。

双極性障害の主要な危険因子は、遺伝子である。

このように、気分障害は多様な危険因子の組み合わせによって発症するため、気分障害の分子神経生物学的研究は、さまざまな角度から進めていく必要がある。

うつ病が単一の「疾患」でないことは明らかであり、今後、気分障害研究を進展させ、生物学的な基盤のある気分障害の分類に基づいた科学的な診療を実現するためには、気分障害の下位分類を視野に入れた生物学的研究を進める必要がある。

3. ストレス

うつ病は、ストレスフルなライフイベントを誘因として発症することが多い。ストレスという言葉は、本来、ストレッサーに対する生体の適応的な反応のことをいうが、ストレッサーのことをストレスということも多い。ストレスの生体に対する影響は、ストレス脆弱性 (あるいは回復力 [レジリエンス]) とストレッサー (ストレス) の相互作用により決定される。性格とストレスの相互作用や、ストレスが脳に与える影響などについて、盛んに研究が行われている。

ストレス反応には、交感神経系の緊張という早い反応と、少し遅れて生じる視床下部-下垂体-副腎皮質 (HPA) 系の反応がある。前者はストレッサーに対する警告反応、後者はストレスに対する適応反応を反映すると考えると、理解しやすい。これら2つのストレス反応系は、相互作用しな

がらストレス反応に関与する。

交感神経の緊張は、闘争・逃走と呼ばれるような、二律背反的な行動の選択を促すような生理学的な変化(頻脈, 頻呼吸, 瞳孔開大など)と情動の変化を伴う。

一方, HPA 系の反応は, 視床下部からの CRH 放出, CRH による下垂体からの ACTH 分泌, ACTH による副腎皮質からのコルチゾール(齧歯類ではコルチコステロン)放出という, 一連の反応である。このように, ストレス反応の起点は視床下部より放出される CRH であり, CRH アゴニストがストレス関連行動を促進し, CRH 阻害薬がストレス関連行動を抑制することなどからも, CRH のストレス反応に果たす役割は明らかである。

コルチゾールは, グルココルチコイド受容体を介して最終的にこの系を抑制する。うつ病患者は, このネガティブフィードバック機構を調べる検査である, デキサメサゾン抑制試験で, 非抑制のパターンを示すことが 1968 年に報告された⁴⁾。その後, この所見は多くの研究により確認されている。当初より, 「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おり⁴⁴⁾, 非定型うつ病では, メランコリー型と逆に過抑制がみられる場合もある。

最近では, より感度の高いデキサメサゾン-CRH テストが用いられている¹⁹⁾。

合成副腎皮質ホルモン剤であるデキサメサゾンによるネガティブフィードバックの障害は, おそらくグルココルチコイド受容体(GR)の機能低下によると考えられている。そして, GR 機能低下の要因としては, 養育歴と遺伝要因などが考えられる。

4. ストレスと神経細胞の形態学的変化

ラットに拘束ストレスを 21 日間与えると, 海馬 CA3 の錐体細胞の近位樹状突起の萎縮が生じた⁵³⁾。また, 3 週間の拘束ストレスにより, 前頭前野の樹状突起スパインが減少することが示されている⁴¹⁾。一方, 扁桃体では, 慢性拘束ストレスで, 逆にスパイン密度が増加すると報告されてお

り³⁶⁾, 部位によっても異なる可能性がある。

成体の脳でも, 海馬歯状回, 脳室下帯, 嗅球では新たな神経細胞が新生されており, 海馬における神経新生はヒト死後脳でも確認されている⁹⁾。神経新生は, 心理社会的ストレスにより抑制され¹³⁾, 抗うつ薬により神経新生が増加することが判明した。

これらの研究を契機として, 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。

5. うつ病患者死後脳における検討

うつ病患者死後脳における Ki-67 免疫組織化学により神経幹細胞を調べたところ, 海馬の神経新生に差はみられなかった⁴²⁾。その後, 神経新生の低下は, PTSD (post-traumatic stress disorder) 様行動に関係していることや, 神経新生を阻害すると恐怖記憶が持続することから, 神経新生が恐怖記憶の消去に関与する可能性が示唆されたこと²⁶⁾などから, 神経新生の低下は, ストレスに対する PTSD 的な反応に関係しており, 抗うつ薬の神経新生に対する効果⁴⁶⁾は, 抗うつ作用よりも抗不安作用に関係している可能性も考えられる。

うつ病患者と対照群の死後脳で, 海馬におけるアポトーシスを検討した研究^{30, 37)}では, 顕著なアポトーシスはみられず, CA4 および歯状回に, わずかなアポトーシスを示唆する所見が, うつ病患者で有意に多くみられたという。ただし, 歯状回におけるアポトーシスは, 神経新生と同様に通常でも起きており, 慢性ストレスではむしろ抑制される¹⁸⁾。

うつ病患者で神経突起の形態を詳細に調べた研究はいまだ報告されていない。

このように, 動物実験で示唆された所見は, 必ずしも死後脳研究では支持されていないが, これはうつ病の多様性にもよるかもしれない, より詳細な検討が必要であろう。

6. 養育

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確認されてい

る⁵⁵⁾。養育の問題は、うつ病に限らず、不安障害やパーソナリティ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、サルや齧歯類の実験から明らかにされている。母仔分離下で育ったラットでは、海馬の神経新生が障害されるとの報告もある³⁵⁾。また、養育の影響によって、海馬グルココルチコイド受容体の発現量が変化し、HPA系のフィードバック機能が変化することが見出されている³⁴⁾。

そのメカニズムとして、GR遺伝子のDNAメチル化変化が関与するとの報告もあったが⁵⁴⁾、その後の研究では、母仔分離によるこうした変化はみられていない⁵⁾。また、虐待歴のある自殺者で、GRのメチル化が亢進していた、との報告もあるが、ラットで養育低下に伴うメチル化亢進がみられたGRプロモーターのNGFI-A結合部位にはメチル化がみられず、上流の別のCpGサイトに差がみられたという報告であり、結果が一致しているとはいえない³³⁾。

7. 抗うつ薬の作用機序

最初の抗うつ薬は、1950年代に偶然から見出された。抗結核薬 iproniazide (INH) で治療された結核患者が気分高揚を示すことに気づかれ、INHがモノアミン酸化酵素(MAO)阻害作用を持つことから、MAO阻害薬が抗うつ薬として用いられるようになった。

一方、統合失調症の治療薬として開発された imipramine が、うつ状態に奏効することが見出され、この種の化合物が抗うつ薬(三環系抗うつ薬)として用いられるようになった。

MAO阻害薬は、セロトニン、ノルアドレナリン、ドーパミンの分解に関与する。Imipramine はノルアドレナリントランスポーターおよびセロトニントランスポーターの阻害作用を持ち、ノルアドレナリントランスポーターは前頭葉ではドーパミンの取り込みも行っている。そのため、両者の薬は、いずれもこれら3つのモノアミンを増加させる。

モノアミン神経系は、脳幹部に細胞体を持ち、

大脳皮質、辺縁系などに幅広く投射していることから、気分や意欲などの感情に関係する神経系であると考えられ、モノアミン神経伝達の低下がうつ病を引き起こすというモノアミン仮説が提唱された。

しかし、抗うつ薬投与後数時間で脳内のモノアミンは増えるのに、効果発現に1~2週間かかり、完治には数か月を要することは、モノアミン仮説では説明ができない。

その後、多くの抗うつ薬が、投与3週間後にBDNF (brain-derived neurotrophic factor)を増加させる効果が見出され³⁶⁾、抗うつ薬は、モノアミン神経伝達の促進およびBDNFの上昇を介して、前述のような神経細胞の形態学的変化を改善させると考えられるようになった。

8. 遺伝子

うつ病では、遺伝要因によって説明できる部分は3~4割と考えられており、双極性障害に比べると遺伝子の関与は大きくない。

ゲノムワイド関連研究では、ゲノムワイドで有意な所見は得られていない⁴⁸⁾。

一時は、セロトニントランスポーター多型とストレスあるいは養育との相互作用が報告され、大変注目されたが、その後のメタ解析でこの関連はほぼ否定された⁴³⁾。

9. 潜在性脳梗塞

老年発症のうつ病患者では、潜在性脳梗塞を持つ者が多いことから¹²⁾、血管性うつ病(vascular depression)の概念が提唱された^{1,28)}。血管性うつ病は、寛解率が低く、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。

以前は、梗塞部位の左右差とうつ病の関係が強調されたが⁵⁰⁾、否定的な報告も多い³⁹⁾。また、コホート研究の結果では、うつ症状が脳梗塞の危険因子となることが判明しており、逆の関係である可能性もある⁴⁵⁾。

うつ病は、虚血性心疾患や癌による死亡率を上昇させることも知られており²⁹⁾、これにはさまざまなメカニズムが考えられる。

10. 脳画像

うつ病患者における脳形態画像では、脳梗塞や皮質下高信号領域が多いことや、海馬、大脳基底核、前頭前野などの体積低下が報告されている²³⁾。一方、MRIによる扁桃体体積のメタ解析では、抗うつ薬服用群では体積増加、未服薬群では体積減少がみられた¹⁵⁾。このように、うつ病に関する脳機能画像研究は膨大であるが、測定法、測定条件、対象患者群など、さまざまな要素が関与するため、その結果の解釈にも注意を要する。

脳機能画像研究では、安静時の前頭前野背外側部(DLPFC)の血流・代謝の低下などが報告されている。また、前頭葉賦活課題を用いた測定では、逆に血流増加を指摘するものもあり、これは、同じ課題を行うためには、うつ状態ではより努力を要することを反映しているかもしれない⁶⁾。

また、情動関連課題では、恐怖表情を見たときの扁桃体の血流増加が強いと報告されている⁴⁷⁾。

PETでは、視床におけるセロトニントランスポーター結合能増加などが報告されている⁴⁰⁾。

11. 認知パターン

認知療法では、うつ病に特徴的な認知パターンとして、「すべてか無か思考」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、外界の事象に対して、生物学的評価を行い、闘争-逃走という両極端な行動のいずれかを選択する機能である、情動の特徴といえる。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られる。

ストレスは、前頭葉や海馬では神経細胞の萎縮やスパインの減少を引き起こす一方、扁桃体ではスパインの増加を引き起こすことを考え合わせると、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のが、うつ病の病態の一部をなしていると考えられる²³⁾。

とはいえ、前述のMRIによる扁桃体の体積に関するデータは、むしろうつ病で体積が減少しており、抗うつ薬で体積が増加すると報告されてお

り¹⁵⁾、動物実験の分子・細胞レベルの研究とヒトにおける脳画像研究の間には、まだ大きなギャップがあり、統合的な理解のためには、情報不足と言わざるを得ない。

双極性障害

1. 臨床

双極性障害は、躁状態または軽躁状態とうつ状態を繰り返し、大きな社会生活の障害を来す疾患である。躁状態を伴う双極I型障害と、入院が不要な程度の軽躁状態のみを呈する双極II型障害とに分けられる。

治療には、リチウム、バルプロ酸、カルバマゼピン、ラモトリギンなどの気分安定薬や、オランザピン、クエチアピンなどの非定型抗精神病薬が用いられる。

2. 生物学的研究

双極性障害に遺伝子が関与することは、双生児研究などから明らかである。連鎖解析、候補遺伝子の関連解析では、一定の結果が得られなかったが、最近のゲノムワイド関連研究で、*ANKK1* および *CACNA1C* との関連が確認された¹⁰⁾。*CACNA1C* はL型電位依存性カルシウムチャネルのサブユニットを、*ANKK1* はイオンチャネルを細胞骨格につなぎ止める蛋白をコードしている。

脳画像研究では、脳室拡大、皮質下高信号²⁵⁾、および前部帯状回と島(*insular*)の体積減少⁸⁾などが比較的一致した所見であるが、リチウムが灰白質体積を増加させることが結果の解釈を困難にしている。

fMRIでは、さまざまな認知課題や情動課題に対する賦活の異常が、前頭葉、皮質下、およびいわゆる辺縁系などで報告されている。しかし、双極性障害では精神状態が多彩であり、認知、情動両面のさまざまな課題が用いられていることもあって、これらの所見から双極性障害の病態を統一的にとらえることは困難である²³⁾。

一方、磁気共鳴スペクトロスコピー(MRS)による研究では、³¹P-MRSによるクレアチンリン酸の低下、細胞内pHの低下、¹H-MRSによる乳酸

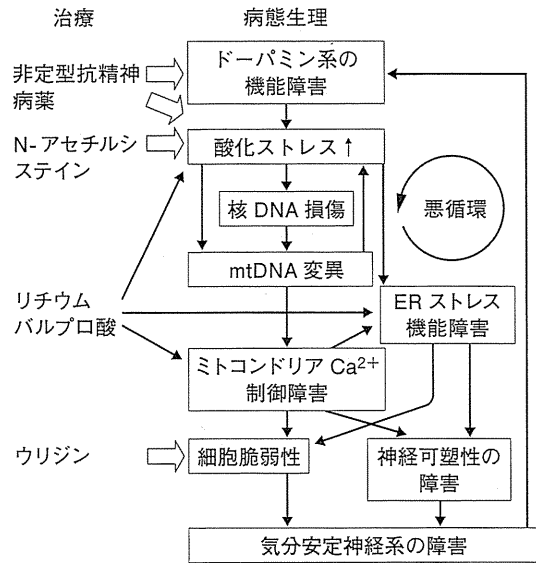


図 双極性障害の病態仮説
文献²⁴⁾より。一部改変。

の上昇など、ミトコンドリア機能障害を示唆する所見が報告されている⁵⁶⁾。

血液細胞における研究では、細胞内カルシウム濃度の上昇がよく一致した所見である⁵²⁾。生検嗅上皮を用いた研究でも、カルシウム反応の低下¹⁴⁾、細胞死の増加³²⁾が報告されている。

培養リンパ芽球の遺伝子発現解析で小胞体ストレス系²¹⁾の変化が示唆され、患者では小胞体ストレスによる *XBPI* 誘導が低下していた^{17,49)}。*XBPI* は、BDNF 刺激による蛋白合成促進に伴って誘導され、*XBPI* ノックアウトマウス由来ニューロンでは、BDNF による神経突起伸張が障害される¹⁶⁾。

死後脳における網羅的遺伝子発現解析では、ミトコンドリア関連遺伝子の発現低下が報告されている²⁷⁾。しかし、これには、服薬や死戦期の変化に伴う脳サンプル pH の低下も関与しているため、解釈には注意が必要である^{20,51)}。

海馬 CA2/3 あるいは CA1 から、錐体細胞層と介在ニューロン層をダイセクションした研究では、*GAD67* の低下などがみられた²⁾。

スタンレー脳バンクのサンプルを用いて行われ

た網羅的遺伝子発現解析の 12 セットのデータのメタ解析では⁷⁾、共通な遺伝子発現変化は見出されていないが、前述の通り、死後脳の遺伝子発現は pH により大きく影響されるため、さらなる検討が必要である。

死後脳における形態学的検討では、脳内各部位における神経細胞数やグリア細胞数の変化などの定量的な差異が報告されている²²⁾。

3. 薬理学的研究

双極性障害の主要な治療薬であるリチウムは、単純なアルカリ金属イオンであるため、多彩な薬理作用を持ち、どの作用が双極性障害において重要なのかを知ることが難しい。

イオン半径の似ているマグネシウムイオンに拮抗すると考えられるが¹¹⁾、マグネシウムを要求する蛋白質は多く、その標的が問題である。

分子レベルでは、イノシトール枯渇作用、GSK-3 β 阻害作用、BDNF 増加作用、Bcl-2 増加作用などが、リチウムとバルプロ酸に共通であると報告されており、細胞レベルでは、神経新生の促進、神経細胞保護作用、成長円錐の拡大作用などがある。このように、気分安定薬は、分子レベルではさまざまな作用を持つが、総体として、神経細胞保護作用、神経可塑的変化の促進作用を持つと考えられる³¹⁾。

ドーパミン D2 受容体阻害作用を持つ抗精神病薬が躁状態に有効なこと、メタンフェタミンやコカインなどのドーパミンを増加させる精神刺激薬が躁状態を引き起こすことなどから、躁状態においてはドーパミン系が亢進していると考えられ、躁状態、うつ状態に伴って、ドーパミンが増減している可能性が考えられる³⁾。

4. 双極性障害の病態理解

双極性障害でみられる、カルシウムチャネル遺伝子との関連、皮質下高信号領域の増加、血液細胞におけるカルシウム濃度の上昇、MRS でみられたミトコンドリア機能障害、小胞体ストレス反応系の障害、そして気分安定薬の神経保護作用などを総合すると、双極性障害は、神経細胞レベルでの、細胞ストレスに対する脆弱性あるいは神経

可塑性の異常を伴う疾患と考えることができよう。

双極性障害では、遺伝子の関与が明らかである一方、躁状態、うつ状態という二相性の病態を示すこと、および病相反復とともに病相間隔が短縮することが謎であった。これは、ドーパミン神経系の活動をコントロールし、環境への適応として生じるドーパミン系の活性変化が過剰にならないように安定化させる神経系、すなわち「気分安定神経系」が存在し、こうした神経系の可塑的变化が異常を来している、あるいはこうした神経系が進行性に変性する、といった可能性が考えられる。

この「気分安定神経系障害仮説」^{22,24)} (図)については、今後、さらなる研究が必要であろう。

文献

- Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, et al : Clinically defined vascular depression. *Am J Psychiatry* 154 : 562-565, 1997
- Benes FM, Lim B, Matzilevich D, et al : Regulation of the GABA cell phenotype in hippocampus of schizophrenics and bipolars. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104 : 10164-10169, 2007
- Berk M, Dodd S, Kauer-Sant'anna M, et al : Dopamine dysregulation syndrome : Implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl* : 41-49, 2007
- Carroll BJ, Martin FI, Davies B : Resistance to suppression by dexamethasone of plasma 11-O.H.C.S. levels in severe depressive illness. *Br Med J* 3 : 285-287, 1968
- Daniels WM, Fairbairn LR, van Tilburg G, 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* 24 : 615-627, 2009
- Ebmeier K, Rose E, Steele D : Cognitive impairment and fMRI in major depression. *Neurotox Res* 10 : 87-92, 2006
- Elashoff M, Higgs BW, Yolken RH, et al : Meta-analysis of 12 genomic studies in bipolar disorder. *J Mol Neurosci* 31 : 221-243, 2007
- Ellison-Wright I, Bullmore E : Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia : A meta-analysis. *Schizophr Res* 117 : 1-12, 2010
- Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, et al : Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 4 : 1313-1317, 1998
- 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
- Frausto da Silva JJ, Williams RJ : Possible mechanism for the biological action of lithium. *Nature* 263 : 237-239, 1976
- Fujikawa T, Yamawaki S, Touhouda Y : Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. *Stroke* 24 : 1631-1634, 1993
- Gould E, McEwen BS, Tanapat, P et al : Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. *J Neurosci* 17 : 2492-2498, 1997
- Hahn CG, Gomez G, Restrepo D, et al : Aberrant intracellular calcium signaling in olfactory neurons from patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 162 : 616-618, 2005
- Hamilton JP, Siemer M, Gotlib IH : Amygdala volume in major depressive disorder : A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Mol Psychiatry* 13 : 993-1000, 2008
- Hayashi A, Kasahara T, Iwamoto K, et al : The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-induced XBP1 splicing during brain development. *J Biol Chem* 282 : 34525-34534, 2007
- Hayashi A, Kasahara T, Kametani M, et al : Aberrant endoplasmic reticulum stress response in lymphoblastoid cells from patients with bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 12 : 33-43, 2009
- Heine VM, Maslam S, Zareno J, et al : Suppressed proliferation and apoptotic changes in the rat dentate gyrus after acute and chronic stress are reversible. *Eur J Neurosci* 19 : 131-144, 2004
- Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F : The combined dexamethasone/CRH test : A refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res* 28 : 341-356, 1994

- 20) Iwamoto K, Bundo M, Kato T : 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
- 21) Kakiuchi C, Iwamoto K, Ishiwata M, et al : Impaired feedback regulation of XBP1 as a genetic risk factor for bipolar disorder. *Nat Genet* 35 : 171-175, 2003
- 22) Kato T : Molecular neurobiology of bipolar disorder : A disease of 'mood-stabilizing neurons'? *Trends Neurosci* 31 : 495-503, 2008
- 23) 加藤忠史 : 脳と精神疾患. 朝倉書店, 2009
- 24) Kato T, Kapczynski F, Berk M : Bipolar Disorder : Clinical and Neurobiological Foundations. In : Yathan LN, Maj M, ed. Wiley-Blackwell, Chichester, 2010
- 25) Kempton MJ, Geddes JR, Ettinger U, et al : Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 65 : 1017-1032, 2008
- 26) Kitamura T, Saitoh Y, Takashima N, et al : Adult neurogenesis modulates the hippocampus-dependent period of associative fear memory. *Cell* 139 : 814-827, 2009
- 27) Konradi C, Eaton M, MacDonald ML, et al : Molecular evidence for mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 61 : 300-308, 2004
- 28) Krishnan KR, Hays JC, Blazer DG : MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry* 154 : 497-501, 1997
- 29) 久保千春 : うつ病は身体疾患の発症や予後を左右する. *医学のあゆみ* 219 : 1125-1128, 2006
- 30) Lucassen PJ, Muller MB, Holsboer F, et al : Hippocampal apoptosis in major depression is a minor event and absent from subareas at risk for glucocorticoid overexposure. *Am J Pathol* 158 : 453-468, 2001
- 31) Manji HK, Duman RS : Impairments of neuroplasticity and cellular resilience in severe mood disorders : Implications for the development of novel therapeutics. *Psychopharmacol Bull* 35 : 5-49, 2001
- 32) McCurdy RD, Feron F, Perry C, et al : Cell cycle alterations in biopsied olfactory neuroepithelium in schizophrenia and bipolar I disorder using cell culture and gene expression analyses. *Schizophr Res* 82 : 163-173, 2006
- 33) McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, et al : Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci* 12 : 342-348, 2009
- 34) Meaney MJ : Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annu Rev Neurosci* 24 : 1161-1192, 2001
- 35) Mirescu C, Peters JD, Gould E : Early life experience alters response of adult neurogenesis to stress. *Nat Neurosci* 7 : 841-846, 2004
- 36) Mitra R, Jadhav S, McEwen BS, et al : Stress duration modulates the spatiotemporal patterns of spine formation in the basolateral amygdala. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102 : 9371-9376, 2005
- 37) Muller MB, Lucassen PJ, Yassouridis A, et al : Neither major depression nor glucocorticoid treatment affects the cellular integrity of the human hippocampus. *Eur J Neurosci* 14 : 1603-1612, 2001
- 38) Nibuya M, Morinobu S, Duman RS : Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci* 15 : 7539-7547, 1995
- 39) Nys GM, van Zandvoort MJ, van der Worp HB, et al : Early depressive symptoms after stroke : Neuropsychological correlates and lesion characteristics. *J Neurol Sci* 228 : 27-33, 2005
- 40) 奥村正紀, 須原哲也 : うつ病の画像研究. *医学のあゆみ* 219 : 1051-1055, 2006
- 41) Radley JJ, Rocher AB, Miller M, et al : Repeated stress induces dendritic spine loss in the rat medial prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 16 : 313-320, 2006
- 42) Reif A, Fritzen S, Finger M, et al : Neural stem cell proliferation is decreased in schizophrenia, but not in depression. *Mol Psychiatry* 11 : 514-522, 2006
- 43) Risch N, Herrell R, Lehner T, et al : Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression : A meta-analysis. *JAMA* 301 : 2462-2471, 2009
- 44) Rush AJ, Giles DE, Schlessner MA, et al : The dexamethasone suppression test in

- patients with mood disorders. *J Clin Psychiatry* 57 : 470-484, 1996
- 45) Salaycik KJ, Kelly-Hayes M, Beiser A, et al : Depressive symptoms and risk of stroke : The Framingham Study. *Stroke* 38 : 16-21, 2007
- 46) Santarelli L, Saxe M, Gross C, et al : Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 301 : 805-809, 2003
- 47) Sheline YI, Barch DM, Donnelly JM, et al : Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment : An fMRI study. *Biol Psychiatry* 50 : 651-658, 2001
- 48) Shyn SI, Shi J, Kraft JB, et al : Novel loci for major depression identified by genome-wide association study of Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression and meta-analysis of three studies. *Mol Psychiatry* 16 : 202-215, 2011
- 49) So J, Warsh JJ, Li PP : Impaired endoplasmic reticulum stress response in B-lymphoblasts from patients with bipolar-I disorder. *Biol Psychiatry* 62 : 141-147, 2007
- 50) Starkstein SE, Robinson RG : Affective disorders and cerebral vascular disease. *Br J Psychiatry* 154 : 170-182, 1989
- 51) Tomita H, Vawter MP, Walsh DM, et al : Effect of agonal and postmortem factors on gene expression profile : Quality control in microarray analyses of postmortem human brain. *Biol Psychiatry* 55 : 346-352, 2004
- 52) Warsh JJ, Andreopoulos S, Li PP : Role of intracellular calcium signaling in the pathophysiology and pharmacotherapy of bipolar disorder : Current status. *Clinical Neuroscience Research* 4 : 201-213, 2004
- 53) Watanabe Y, Gould E, McEwen BS : Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. *Brain Res* 588 : 341-345, 1992
- 54) Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, et al : Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 7 : 847-854, 2004
- 55) Widom CS, DuMont K, Czaja SJ : A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up. *Arch Gen Psychiatry* 64 : 49-56, 2007
- 56) Yildiz A, Sachs GS, Dorer DJ, et al : 31P Nuclear magnetic resonance spectroscopy findings in bipolar illness : A meta-analysis. *Psychiatry Res* 106 : 181-191, 2001

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

ケアする人も楽になる 認知行動療法入門

伊藤絵美 [BOOK1]

この本は2つの目的のために書かれました。1つは、人をケアする職業人が、認知行動療法を使ってもっと楽にセルフケアができるようになること。もう1つは、読者が自分のために使いこなせるようになったら、患者さんのケアに認知行動療法を使ってもらうことです。

●A5 頁184 2011年 定価2,100円(本体2,000円+税5%)
[ISBN978-4-260-01245-4]

[BOOK2]

働いていれば、理不尽なことにも遭遇しますよね。この本では、無能な管理職にイライラ(怒り)。モラルハラスメントでしくしく(悲しみ)。パーソナリティ障害の人に巻き込まれグルグル(当惑)、そんな事例を取り上げて認知行動療法での解決方法を指南していきます。

●A5 頁232 2011年 定価2,310円(本体2,200円+税5%)
[ISBN978-4-260-01246-1]

認知行動療法トレーニングブック 統合失調症・双極性障害・難治性うつ病編 [DVD付]

Cognitive-Behavior Therapy for Severe Mental Illness An Illustrated Guide

著 Jesse H. Wright, Douglas Turkington,
David G. Kingdon, Monica Ramirez Basco

監訳 古川壽亮
訳 木下善弘・木下久慈

●A5 頁440 2010年
定価12,600円(本体12,000円+税5%)
[ISBN978-4-260-01081-8]

『認知行動療法トレーニングブック』シリーズ第2弾。本書では、統合失調症を中心に双極性障害、難治性うつ病も含む重症精神障害の治療に焦点があてられている。妄想や幻聴への詳細かつ実践的なアプローチはもとより、陰性症状、認知機能障害や対人関係の問題などまで網羅した、重症精神障害のCBTの決定版テキスト。Mental Health Book of the Year 2009を受賞し、全世界が注目する本場の超一流技法を「読んで」「見て」身に付けられ、明日から実践できる。

双極性障害の分子生物学の最近の進歩

高田 篤^{1,2)} 加藤 忠史¹⁾

Key Words

全ゲノム関連解析(GWAS), 次世代シーケンサー, イノシトール枯渴仮説, GSK3 (glycogen synthase kinase-3), β -arrestin 2

1 双極性障害の分子生物学研究の現状

双極性障害の分子生物学的研究のアプローチとしては、血液由来のゲノムDNAを用いた研究、治療薬の薬理学的研究、死後脳研究、患者由来細胞を用いた研究、そして動物モデル研究などがある。

血液由来DNAを用いたゲノム研究においては、当初、大家系における連鎖解析が盛んに行われ、一時は原因遺伝子の存在する染色体上の位置が特定されたと報告されたが、これらの研究の結果は一致せず、結局原因遺伝子特定には至らなかった。

その後、候補遺伝子の関連研究が盛んとなり、多くの有力な候補遺伝子(*COMT* [Catechol-O-methyltransferase], *SLC6A4* [serotonin transporter], *BDNF* [brain-derived neurotrophic factor] など)との関連が報告されたが、こうした所見には再現性がなく、多くの報告は擬陽性であると考えられた。このように、ジェットコー

スターのような歴史をたどった双極性障害であるが、最近、ゲノムワイド関連研究の出現により、新しい方向がみえてきた。

一方、治療薬の薬理学的研究では、リチウムの作用機序に関する研究、リチウムとバルプロ酸に共通の作用などについての研究が盛んに行われている。

死後脳研究では、2000年代前半には、DNAマイクロアレイを用いた遺伝子発現解析が前頭葉などのサンプルを用いて盛んに行われたが、一致した結果は得られなかった。これは、死後脳の遺伝子発現には、生前の状態や服薬の影響などが大きく影響するため、疾患の影響を見いだすことが困難である可能性、双極性障害の原因脳部位を調べないとはっきりした結果が得られない可能性などが考えられる。そのため、動物モデルにおける変化との共通点などに着目して、遺伝子を絞り込む試みが行われ、両者に共通な遺伝子であったシクロフィリンDが創薬の候補分子として同定された²²⁾。

最近では、死後脳におけるDNAメチル化解

Recent progress in the molecular biology of bipolar disorder

¹⁾ TAKATA Atsushi and KATO Tadafumi 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]

²⁾ 九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野

析が盛んとなってきた。DNAメチル解析でも、候補遺伝子の解析が行われる場合があるが、遺伝子関連研究と同様、こうした解析では擬陽性所見の可能性があり、遺伝子関連研究と同じ轍を踏まないためにも、今後、ゲノムワイドでの解析の進展が期待される。しかし、これまでに報告されたDNAメチル化の網羅的解析では、有力なDNAメチル化変化は見いだされていない²⁶⁾。

また、DNAメチル化状態は、細胞の種類によって異なると考えられており、普通に脳からDNAを抽出した場合、主にグリア細胞のDNAメチル化状態を反映していると考えられる。したがって、神経細胞のDNAメチル化を調べたい場合には、何らかの方法で神経細胞のみを集めて、DNAメチル化解析を行う必要がある。

患者由来細胞の研究では、これまでリンパ芽球のサンプルが多く用いられてきた。今後は、患者のiPS細胞由来神経細胞を用いた研究の進展も期待される。

動物モデル研究では、双極性障害は気分障害を反復するという特徴のある疾患であるにも関わらず、多動、あるいはうつであることだけを根拠にしたモデルも多く、これらは双極性障害のモデルとして妥当とはいえない。行動量の波を示す双極性障害モデル動物は少なく、最近の総説でも、われわれの変異ポリメラーゼ γ (*Polg1*)トランスジェニックマウスが紹介されているのみである¹²⁾。今後、ゲノム解析の進歩と共に、新たな動物モデルの進展が期待される。

本稿では、最近特に進歩の著しい、ゲノム研究と薬理学的研究を中心に述べる。

2 双極性障害のゲノム研究

1. 全ゲノム関連解析 (genome-wide association study ; GWAS)

前述のように、双極性障害を対象とした連鎖解析、候補遺伝子の関連解析では、一致した結果を得ることができなかった。そんな中2005

年頃から、双極性障害に関しては2007年頃から報告されだした、新たな手法による研究が、全ゲノム関連解析 (genome-wide association study ; GWAS) である。ゲノムには個体差がある部位が多数存在し、そのうち一塩基だけ配列が異なる部分を、一塩基多型 (single nucleotide polymorphism ; SNP) と呼ぶ。GWASは、ゲノム全体に散在するSNPのうち、主に頻度が高い (集団の5%以上が異なる配列をもつ) ものを網羅的に調べあげ、患者群と健常対照群との間でアリル (対立遺伝子) 頻度に有意な差があるものを検索する、という研究手法である。

GWASは、双極性障害のみならず、さまざまな複雑疾患や、遺伝の影響を受ける形質 (身長、BMI、眼の色など) の研究に応用され、これまでに知られていなかった、形質との強い関連を認めるSNPが次々と同定されている。これらの結果は、A Catalog of Genome-Wide Association Studiesにまとめられている¹⁹⁾。

その中で、双極性障害を対象としたものについての結果を、表1に示すが、これをみると、P値が 1×10^{-6} を下回るような、GWAS以前の関連解析の常識でいえば、非常に強い関連を示したSNPがいくつも同定されていることがわかる。しかし一方で、強い関連を示したSNPが存在する遺伝子は、各研究で一致していない。この結果を適切に解釈するには、GWASでは通常、何十万ものSNPを一度に調べるため、偶然に強い関連を認める、すなわち偽陽性を示すSNPが必ず検出されることを考慮する必要がある。

こういった問題を解決するために登場したのが、「ゲノムワイドな有意水準」という概念である。これは、網羅的なハプロタイプ地図の作成によって同定された、それぞれが連鎖不平衡になく独立して伝達されるSNPの数から計算された基準で、2008年の報告では $P = 5 \times 10^{-8}$ とされている¹⁴⁾。この基準を下回るような、非常に強い関連を認めるもののみを真の関連と考えることによって、偽陽性を避けようというわけである。この基準に沿って、表1の双極性障害

表1 これまでに行われた双極性障害の GWAS (P 値が 1×10^{-6} 未満で関連する SNP を同定した研究のみ抜粋)

筆頭 著者	報告 年度	最初の研究の サンプル数		確認研究の サンプル数		染色体上 の位置	SNP を含む もしくは近 傍の遺伝子	SNP の ID と リスクアレル	P 値	健常群の リスクア レル頻度	オッズ比 [95% 信頼区間]	備考
		疾患群	健常群	疾患群	健常群							
Baum ⁵⁾	2007	461	563	772	876	13q14.11	<i>DGKH</i>	rs1012053-A	2×10^{-8}	0.84	1.59 [1.35-1.87]	最初の研究は DNA プーリング法による Sklar と重複あり
WTCCC ³⁶⁾	2007	1,868	2,938	1,868	2,938	16p12.1	<i>PALB2</i> , <i>NDUFAB1</i> , <i>DCTN5</i>	rs420259-A	6×10^{-8}	0.72	2.08 [1.60-2.71]	P 値, オッズ比は遺伝 子型頻度による解析 で算出されたもの
Sklar ³²⁾	2008	1,461	2,008	365+256 家系, 409 人のトリオ サンプル	351	18q21.1	<i>MYO5B</i>	rs4939921-G	2×10^{-7}	0.08	1.51	Baum と重複あり
						12q21.1	<i>TSPAN8</i>	rs1705236-T	6×10^{-7}	0.93	0.58	
Ferreira ¹⁶⁾	2008	4,387	6,209	なし	なし	10q21.2	<i>ANK3</i>	rs10994336-T	9×10^{-9}	0.05	1.45	WTCCC, Sklar を含 むメタ解析
						12p13.33	<i>CACNA1C</i>	rs1006737-A	7×10^{-7}	0.32	1.18	
Scott ³⁰⁾	2009	3,683	14,507	なし	なし	15q14	<i>CI5orf53</i> , <i>RASGRP1</i>	rs12899449-A	4×10^{-7}	0.72	1.2	WTCCC を含み, Baum, Sklar と重複 するメタ解析
						5q15	<i>MCTP1</i>	rs17418283-C	1×10^{-7}	0.28	1.21 [1.13-1.30]	
						1p32.1	<i>NFLA</i>	rs472913-C	2×10^{-7}	0.5	1.18 [1.11-1.25]	
Lee ²³⁾	2010	1,000	1,000	409	1,000	3p21.1	<i>ITIH1</i> , <i>NEK4</i>	rs1042779-A	2×10^{-7}	0.63	1.19 [1.11-1.27]	P 値, オッズ比は遺伝 子型頻度による解析 で算出されたもの
						7p21.1	<i>SP8</i>	rs2709736-G	5×10^{-7}	記載なし	1.44 [1.25-1.66]	

A Catalog of Published Genome-Wide Association Studies⁴⁾ を用いて作成

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^{29,30,33}。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³⁵。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¹⁹。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)²⁵」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しうるものとして、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³⁴。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¹⁵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^{1,2)}。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^{18,27)}。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^{13,18)}。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⁴⁾。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⁹⁾。

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³¹⁾。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³⁾、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はないが、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 α とGSK3 β 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、 β -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²¹⁾。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^{10,20,24)}一方、リチウムは神経保護作用を有する。GSK3 β は概日時計の調整に関わる転写抑制因子であるRev-erb α を安定化させる作用をもち、リチウムはRev-erb α 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³⁷⁾。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 β 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^{8,17)}。

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²⁸⁾、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²⁸⁾。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^{8,11)}。最近、この間接的なGSK3阻害において、 β -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、 β -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⁷⁾。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、 β -arrestin 2ノックアウトマウスでは、リチウムによるGSK3 β 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、 β -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⁶⁾。

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、というものではなく、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) Hindorf LA JH, Mehta JP, Manolio A : Catalog of Published Genome-Wide Association Studies: Available at : 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¹⁾

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¹⁾。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¹⁴⁾。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 α 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 とその活性型 pCREB が海馬や大脳皮質で増加することがわかった¹²⁾。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^{2-5,8-10)}。

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、興奮性入力のシナプス部位であるスパインの数が減少する¹³⁾。しかも、ストレス負荷時には海馬などで BDNF も減少する^{8,9)}。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^{8,9)}、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³⁾。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^{2,7)}。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を明らかにした。

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、バルプロ酸、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³⁾。

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³⁾。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考えることはできても、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^{5,8-10,12)}。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・短時間で収束すれば、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、精神病症状を伴う場合、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¹¹⁾。

糖尿病や心血管障害の病態の背景には、慢性の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、慢性の炎症状態と同様に、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- γ)やTNF- α 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、慢性の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