

躁うつ病のテーラーメイド治療につながる分子メカニズムを解明

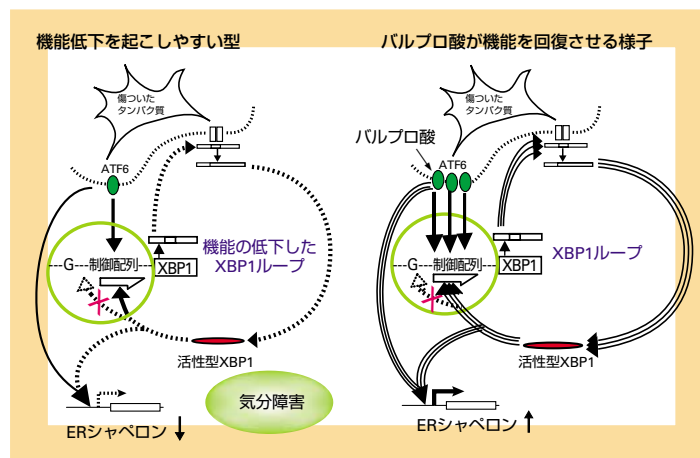
双子における遺伝子の働きの違いから

2003年9月1日、文部科学省においてプレスリリース

双極性障害(躁うつ病)は、躁状態とうつ状態という2種類の「病相」を繰り返す病気で、これまでに多くの遺伝子研究が行われたが、発症に大きく関与する遺伝子は見いだされていない。これは、躁うつ病が多くの因子により発症する疾患であり、これまでの遺伝病を研究する方法では、その原因を解明することが困難であったためである。研究チームでは、躁うつ病の発症の分子メカニズムを解明するため、一卵性双生児間の遺伝子の働きの違いを調べる新しい方法を考案して用いた。1人だけが躁うつ病にかかっている不一致双生児(一卵性双生児)の方々、2ペアに協力を依頼し、血液からリンパ球を培養した。このリンパ球で、約1万2000個の遺伝子の働きの違いを調べたところ、2人とも健康な双生児(0.8%)に比べて、不一致双生児では4%以上の遺伝子の働きの違いがあった。そして2ペアで共通に変化している遺伝子XBP1が、躁うつ病に関係があると考えられた。

この遺伝子(XBP1)の産物であるタンパク質には、自分自身の機能を強めるという正のフィードバック機構が存在する。このフィードバック機構の要になるDNA配列には個人差があって、この機能が低下する型を持っている人は、持たない人に比べ、約4.6倍躁うつ病にかかりやすいことを発見した。さらに研究チームでは、躁うつ病の治療薬3種のうちバルプロ酸のみが、XBP1を制御するATF6という遺伝子の働きを強めることで、XBP1ループの機能を正常化することを見いだした(図)。この正

当研究所は、躁うつ病の発症に「XBP1ループ」という分子メカニズムが重要な働きを持つことを世界で初めて解明した。理研脳科学総合研究センター精神疾患動態研究チームの垣内千尋研究員、加藤忠史チームリーダーらの成果。本研究では、1人だけが躁うつ病を発症した一卵性双生児のリンパ球を調べ、XBP1遺伝子の働きの違いを見いだした。この遺伝子は、自らの作り出したタンパク質が自分自身の働きを強めるフィードバック機構(XBP1ループ)を形成、この機能が低下するDNAの配列を持っている人は、持たない人に比べ、約4.6倍躁うつ病にかかりやすいことを突き止めた。さらに、細胞内のXBP1ループの機能低下は、気分安定薬※1の中でもバルプロ酸のみにより改善されることがわかり、XBP1遺伝子の個人差が治療反応の予測に用いられる可能性が示唆された。本研究成果は、躁うつ病におけるテーラーメイド治療の開発等に大きく寄与するものと期待される。



XBP1ループ

図左：黄緑色の○で囲んだ部分の遺伝子の塩基配列の一部がCからGに変わっていることによって活性型XBP1タンパク質が結合できなくなる。
図右：気分安定薬の1つであるバルプロ酸によって、低下しているXBP1ループの機能が補完されると考えられる。

のフィードバック機構である「XBP1ループ」は、傷ついたタンパク質がたまったとき、これを修復する分子(ERシャペロン※2)を増やす働きに関与していると考えられる。XBP1ループが躁うつ病に関係するメカニズムは不明だが、XBP1遺伝子は脳でも働いていることから、何らかの形で躁うつ病の症状にかかわっていると推測される。

今後研究が進むことにより、XBP1遺伝子の個人差を躁うつ病に対する気分安定薬の治療効果を予測するための検査に応用できれば、テーラーメイド治療への道を切り開くものと期待される。また、XBP1を標的にしたより効果の高い新しい躁うつ病治療薬の開発研究を行うための手掛かりになると考えられる。さらに、感情や気分の制御にかかわる分子メカニズムについてはまだまだ不明な点が残っており、今回の成果は、脳内における感情や気分の分子基盤の解明につながるものと期待される。なお、疾患に関して不一致な一卵性双生児の研究か

ら疾患関連遺伝子を同定する方法は、この研究が初の成功例である。この方法は、他の精神神経疾患を含め、種々の疾患に幅広く応用可能と考えられる。本研究成果は、米国の科学雑誌『Nature Genetics』10月号に発表された。 R

※1気分安定薬

躁うつ病(双極性障害)の治療薬で、躁状態、うつ状態を予防・改善させる作用がある。リチウム、バルプロ酸、カルバマゼピンの3種類が知られている。人によってどの薬が効くかには個人差があるが、それを判断する検査法はなく、これまでは医師の経験に基づいて処方されてきた。

※2ERシャペロン

ERIは、細胞内小器官である小胞体(endoplasmic reticulum)のこと。シャペロンは「介添役」が語源で、傷ついて立体構造がおかしくなったタンパク質に寄り添って、その立体構造を回復させる働きがある。傷ついたタンパク質が多量に蓄積すると、ATF6、IRE1という2つのセンサー分子およびXBP1を介してERシャペロンが増え、これらのタンパク質を補修する。

監修 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 加藤忠史
研究員 垣内千尋