

躁うつ病の克服に挑む

加藤忠史 KATO Tadafumi

脳科学総合研究センター 老化・精神疾患研究グループ
精神疾患動態研究チーム チームリーダー

躁状態とうつ状態を繰り返す躁うつ病（双極性障害）は、およそ100人に1人という高い割合で発症する脳の病気である。再発を繰り返すことが多く、人生の半分近くをうつ状態で過ごす人や、自殺する人も少なくない。躁うつ病の発症メカニズムは未解明であり、リチウムなどの予防薬はあるが副作用が強く、効果も不十分である。加藤忠史チームリーダーは、躁うつ病が細胞小器官であるミトコンドリアの機能障害と関係しているという仮説を提唱し、研究を進めてきた。そして今年4月、脳だけでミトコンドリア機能障害が起きるように操作したマウスが、躁うつ病によく似た行動異常を引き起こすことを明らかにした。このマウスは、世界で初めての躁うつ病のモデル動物となる可能性があり、躁うつ病のメカニズム解明や治療薬の開発に大きく貢献すると期待されている。

躁うつ病などの精神疾患は、脳の病気

日本人の死亡率を見ると、がんや心疾患、脳血管疾患が上位を占めている。ただし、例えば80歳でがんにかかって死亡する場合と、若いころに精神疾患を発症して長い期間仕事ができなかったり、自殺したりする場合を同列には論じられない。そこで、死亡率に死亡時の年齢や生活への影響を加味したDALY（障害調整生存年）という指標が用いられるようになった。DALYを見ると、「がん」と脳卒中や糖尿病などの“生活習慣病”に並んで、うつ病や統合失調症、躁うつ病などの“精神疾患”が大きな割合を占める。ただし、がんや生活習慣病に比べて、精神疾患の原因解明や診断法・治療法の開発は大きく遅れている。さらに精神疾患に対する社会的な偏見も残っていると、現役の精神科医でもある加藤忠史チームリーダーは指摘する。「心臓の具合が悪いと心臓病になるように、脳の機能に不具合があると精神疾患になる場合があります。精神疾患も脳という体の一部分の病気ですが、一般には、“心の問題”だとか、とても特殊なものに思われています。精神疾患の原因を詳しく解明できれば、より良い診断法や治療法を開発できるとともに、偏見もなくなると思います」

加藤チームリーダーは、躁うつ病の原因解明に長年取り組んできた。躁うつ病は躁状態とうつ状態を



繰り返す病気である(図1)。躁状態を伴わないうつ病は約15%の人が一生に一度かかるが、再発しない場合も多い。一方、躁うつ病は、激しい躁状態を伴う双極Ⅰ型が0.8%、軽い躁状態を伴う双極Ⅱ型を含めると2~3%の人が発症する。躁うつ病は、再発を繰り返しやすいため長期の治療を必要とし、患者やその家族の人生に大きな負担を強いる。

躁うつ病は、セロトニンなどの神経伝達物質のやりとりが不安定になることが原因だと考えられているが、はっきりとした発症メカニズムは分かっていない。躁うつ病には遺伝子が深く関係しており、一卵性双生児では一人が躁うつ病を発症すると、もう一人も7~8割が発症する。しかし親から子に単純に遺伝する病気ではなく、躁うつ病を発症した人の子供でも、9割の人は発症しない。

「躁うつ病の発症に関係する遺伝子は1個ではないことは確かですが、10個程度なのか、数十個あるのかは、まだ分かりません。例えば、躁うつ病になりやすくなる遺伝子が、10個そろって発症してしまうが誰でも5個くらいは持っている、という感じだと思います。なぜ多くの人が躁うつ病にかかりやすくなる遺伝子を持っているのか。それは、それらが何らかの形で有利に働くからだと考えられます。例えば、躁うつ病との関係が指摘されているある遺伝子

を持つ人は、記憶力が良いといわれています」

ミトコンドリア仮説

加藤チームリーダーが躁うつ病の原因解明に挑むようになったきっかけは、1980年代末、精神科医としてある躁うつ病患者に出会ったことだった。「前日まで苦しそうな顔をして元気がなかった人が、一夜明けると急におしゃべりになって、まったく別人のようになったんです。“心の問題”などではなく、脳の中で何か変化していることは明らかです。こんなにはっきりした現象を、現代の科学技術で解明できないはずはないと思いました」

加藤チームリーダーは、NMR(磁気共鳴法)によって、躁うつ病の患者の脳内でどのような物質的变化が起きているかを探り始めた。そして、うつ状態のときに、脳内でクレアチンリン酸というエネルギー物質が減っていることを突き止めた。「文献を調べてみると、まぶたが垂れる(眼瞼下垂)などの症状を示すミトコンドリア病でも、クレアチンリン酸の低下が見られることを知りました。躁うつ病の患者さんでも、そういう症状の人を見たこと思い出し、躁うつ病はミトコンドリアの機能障害と関係しているのではないかと考え始めました」

ミトコンドリアは細胞内にある小器官であり、エネルギー物質を生産するとともに、情報伝達にかかわるカルシウムの濃度調節などをつかさどっている。ミトコンドリアは細胞核のDNAとは別に、約1万6000塩基対からなる独自のDNAがある。一つの細胞の中には多数のミトコンドリアがあるが、その一部のDNAに異常があると、ミトコンドリア病が発症する。「ミトコンドリア病の患者さんの一部に躁うつ病の症状が見られることも報告されていました」

その後、分子遺伝学の研究のため渡米した加藤チームリーダーは、躁うつ病で亡くなった患者の脳を調べる機会を得た。そして、一部の患者の脳にミトコンドリアDNAの異常があることを発見した。1万6000塩基対のうち約5000塩基対がごっそり失われている「欠失」という異常が、微量ながら見つかったのだ。

こうして加藤チームリーダーは、ミトコンドリアの機能障害によって情報伝達にかかわるカルシウム調節がうまくいかなくなり、躁うつ病が発症するという「ミトコンドリア仮説」を提唱した。

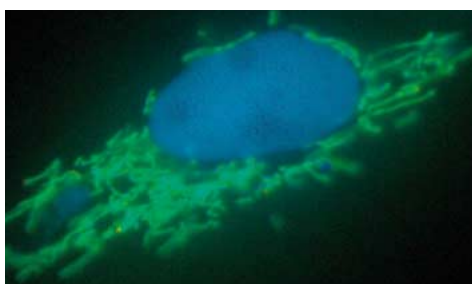
躁うつ病のモデルマウス

2001年、精神疾患動態研究チームを立ち上げた

図1 躁うつ病(双極性障害)の症状

うつ状態	躁状態
気分が落ち込む	高揚した気分
何にも興味が持てず楽しめない	発想があふれて集中できない
生きている価値がないと思う	自信満々
頭が回転しない	止めどもなくしゃべり続ける
食欲がなく体重が減る	食事もせず活動し続ける
決断力がなくなる	何百万円も無駄遣いをする
眠れない	一晩中眠らなくても平気で活動する
自殺を考える	

図2 細胞核とミトコンドリア



細胞核(青)の周りに、たくさんミトコンドリア(緑)が見える。精神疾患動態研究チームは、ミトコンドリアDNAの個人差(多型)を調べ、8701番目と10398番目の塩基の個人差がカルシウム濃度調節に関係していることを突き止めた。しかしその2ヶ所と躁うつ病との関係は、まだ明確ではない。

加藤チームリーダーは、ミトコンドリア仮説を実証する研究を進めた(図2)。そして2006年4月、細胞核にある、ミトコンドリアDNAをつくる合成酵素の遺伝子に変異を起こし、脳内だけでミトコンドリアDNAの欠失を持つマウスの作製に成功した(表紙上段 撮影:笠原和起研究員)。このマウスは、躁うつ病患者に見られる不眠や行動量の変化と似たような行動異常を起こす。さらに、このマウスに躁うつ病の予防薬として使われるリチウムを投与すると、行動異常が改善した(図3)。また、躁うつ病の症状を悪化させる三環系抗うつ薬を投与すると、行動異常が顕著になった。このマウスは、世界で初めての躁うつ病モデルマウスとなる可能性がある。

ミトコンドリアの機能異常が、躁うつ病の唯一の原因ではないが、例えば何らかの神経回路の情報伝達の変化など、躁うつ病に共通する現象を引き起こすと加藤チームリーダーは考えている。しかしまだ、その共通する現象が分かっていない。

「例えば糖尿病では、インシュリンをつくるβ細胞が死んでいくI型、インシュリンに対する細胞の感受性が悪くなるII型、それぞれに原因はいろいろあると考えられますが、インシュリンの分泌量が相対的に不足し、血糖値が上昇するという、発症への最終経路は共通です。ですから、血糖値を測って糖尿病の検査をしたり、インシュリンを注射して治療ができるわけです。糖尿病の研究は今、β細胞が死んだりインシュリンへの感受性が悪くなる分

子メカニズムを探り、根本的な原因治療を目指す研究が進められています。ところが躁うつ病の場合には、糖尿病のインシュリンや血糖値に当たるもの、最終共通経路が分かっていないのです。糖尿病の研究と比べると何十年も前のレベルです」

現在、躁うつ病の診断材料は患者の話す内容や行動しかないが、最終共通経路が分かれば、それを何らかの方法で測定し、躁うつ病とほかの病気を明らかに区別する客観的な診断法を開発できるだろう。研究チームが作製したマウスを調べれば、その最終共通経路を解明できるかもしれない。「このマウスの脳内のどこにミトコンドリアDNAの異常が蓄積しているのか。行動異常は脳内のどの部位の変化によるものなのか。それを突き止めることが重要です。ミトコンドリアDNAの異常は、ミトコンドリア病などいろいろな病気に関係していますが、躁うつ病だけに特徴的な変化は何なのか。それを調べていくことで、すべての躁うつ病の患者さんに共通する、神経回路の変化などが見えてくるはずですよ」

また、このマウスは創薬研究に大きく貢献すると期待されている。「現在使われている躁うつ病の薬はどれも、ほかの病気の薬を躁うつ病の患者さんに使ってみたら効果があった、というものです。原因治療ではなく、明らかに対症療法なんです。薬の開発が進まなかった原因の一つは、躁うつ病のモデル動物がなかったことです。私たちが作製したマウスには、リチウムが効きました。リチウムにはさまざまな作用があり、強い副作用も現れます。リチウムのどの作用がマウスの行動異常を改善させるのかを調べることで、

副作用が少なく効果が高い薬をつくれる可能性があります。また、ミトコンドリアDNAが欠失した結果、細胞内のカルシウムによる情報伝達に変化が起きます。その情報伝達の変化の鍵となる分子を突き止め、その分子に作用する薬が行動異常を改善させるかどうかを調べたいと考えています」

ミトコンドリア仮説は米国でも注目され始め、ある製薬企業がミトコンドリア病の治療薬を躁うつ病患者に投与する臨床試験を進めている。小規模の予備的な試験では、有効性があるという結果がすでに出ており、さらに大規模な試験が進められようとしている。うまく試験が進めば、ミトコンドリア仮説に基づく躁うつ病の薬が、今後10年くらいの間にも実用化される可能性がある。

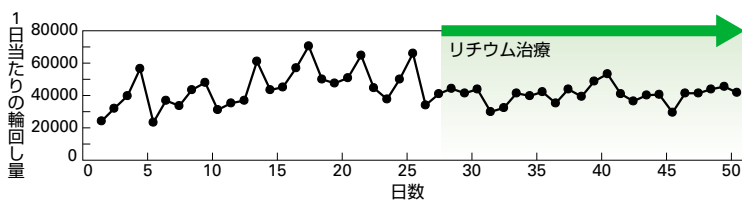
“心の問題”に挑む脳科学

将来、躁うつ病の研究の進展により、どのような治療が可能になるのだろう。「検査で躁うつ病になりやすい体質だと分かれば、発症しにくい生活の仕方を心掛けるようにアドバイスをすることができます。例えば、夜、決まった時間に寝るだけでも効果があります。発症してしまった場合にも、躁うつ病だと客観的に診断できれば、適切な治療をすぐに始められます。うつ病のうつ状態では、まず抗うつ薬が選択されますが、躁うつ病のうつ状態では気分安定薬を使う必要があります。最初の発症のときにすぐに原因治療を行い、再発を防ぐ。そのような治療ができる日を早く実現したいですね」

精神疾患動態研究チームでは、躁うつ病の研究以外にも、近年、大きな社会問題となっている子供への虐待に関係する研究を始めている。「そもそもなぜ、子育てをしようとするのか。マウスを使って子育てに関係する神経回路を探しています。そして、その神経回路がどのように発達していくのか、あるいは、なぜ発達がうまくいかない場合があるのかを調べ、将来はヒトを対象にした研究につなげていきたいと考えています」

従来、“心の問題”だと思われていたテーマに脳科学が挑み、私たちの人生や社会に大きく貢献しようとしている。 R

図3 モデルマウスに投与したリチウムの効果



躁状態とうつ状態に似た行動量の波が、リチウム投与後になくなった。

**精神疾患の原因を解明できれば、
より良い診断法や治療法を開発できるとともに、
病気への偏見もなくせるはずです。**

関連情報：

- 2006年4月18日プレスリリース (<http://www.riken.jp/r-world/info/release/press/2006/060418/index.html>)
- 「こころだって、からだです」日本評論社(2006)
- 「双極性障害の動物モデル」『分子精神医学』2006年10月号
- 特願2003-360679「トランスジェニック非ヒト哺乳動物」