うつと脳

相次ぐ分子異常の発見でくつがえる仮説

西村 尚子（サイエンスライター）

日本人の 20 人に 1 人がかかるといわれるうつ病。患者の脳ではいったい何が起きているのか、最新脳科学で検証する。

月本佳代美

年間 2 万人程度で推移していた自殺者が、1998 年に 3 万人に急増し、増加したまま元に戻らない。「自殺者の約半数は、うつ病に冒されている」とする報告もあり、現在、うつ病が社会的な問題としてにわかにクローズアップされている。「何をするのもおっくう」「理由もなく、ただ不安」「自分は生きている価値がないと思う」といった症状が現れるうつ病は、一昔前は「性格的なもの、怠けているだけだ」などと誤解されることが多かったが、単なる気分の問題ではなく、脳機能の異常によって引き起こされることが明らかになってきた。

薬理学に始まった分子メカニズムの解明

ある生命保険会社の調査によると、日本のうつ病患者は人口の 5％にあたる約 600 万人にのぼるという。この数は、まん延している糖尿病の患者数とほぼ同じ。つまり、うつ病もまた、まん延しているといわざるを得ない状況に陥っている。「会社や学校、育児などのストレスが原因だろう」とされがちだが、そう片づけてしまうのは短絡的であることが、脳科学の研究から明らかになっている。「遺伝的な素因と幼少期における養育環境などが複雑に絡み合い、さらに、そこに加わったストレスが引き金になって発症することが多い」。理化学研究所脳科学総合研究センターの加藤忠史博士は、そう指摘する。

うつ病は、躁うつ病（双極性障害）や統合失調症と並ぶ精神疾患の 1 つで、ギリシャ時代の医学者ヒポクラテスが黒胆汁の蓄積によってうつ病になる、と考えたとの逸話もあるほど歴史が古い。一方、躁うつ病は、うつの状態と、「異常なほど気分が高まる」「しゃべり出すと止まらない」「眠らなくても元気」といった躁の状態が、交互に繰り返されるのが特徴である。また、統合失調症は、幻聴、幻覚、妄想といった症状（陽性症状）と、無関心、無気力といった症状（陰性症状）の両方がみられ、社会生活が送れないほ

©2006 NPG Nature Asia-Pacific

どの重症患者も多い。いずれの疾患も、ストレスに弱い（ストレス脆弱性という）という共通の病態をもつ。

うつ病の分子メカニズム研究は1950年代から始まり、1960年代には、うつ病患者の脳でモノアミンと称される神経伝達物質が少ないとする「モノアミン欠乏仮説」が提唱された。神経伝達物質とは、神経細胞どうしがシナプスにおいて情報をやりとりする際に使われる化学物質の総称で、アセチルコリン類、ノルアドレナリン類、モノアミン類、アミノ酸類、ペプチド類など、多種類が知られている。いずれも、神経細胞の軸索の末端にある神経終末から放出され、近接する神経細胞のシナプスにある受容体に結合することで、情報が伝達される仕組みになっている。その後、「放出されたセロトニン（モノアミン類の一種）が神経終末に再度取り込まれるのを阻害する物質（SSRI）に、抗うつ作用がある」ということが明らかになり、セロトニン濃度が低下することでうつ病に至るとする「セロトニン仮説」が有力となった（図1参照）。

一方、統合失調症の分子メカニズム研究は、1950年代にクロルプロマジンという薬物が幻覚や妄想を抑えるのに効果的だとわかったことで始まった。1970年代には、ドーパミンが受容体（D2受容体）に結合するのを妨げる抗精神病薬に陽性症状を抑える効果があったことから、ドーパミン神経の過剰伝達を原因とする「ドーパミン仮説」が提唱された。その後1987年には、グルタミン酸受容体（NMDA受容体）に結合するフェンサイクリジン（麻酔薬として開発され、後に使用禁止となった）が統合失調症様の症状を引き起こすことから、グルタミン酸神経の伝達異常に発症の鍵があるとする「グルタミン酸仮説」も登場した。

「このような伝達物質の亢進あるいは低下といった説は、病態の分子メカニズムの一部ではあると思うが、神経伝達機能の調節や可塑性がどうなっているかといった視点が、より重要だろう」と、放射線医学総合研究所分子イメージング研究センターの須原哲也博士は指摘する。加藤博士も「それぞれの精神疾患に、最終共通経路があるはずだ」とし、解明の手がかりを追っている。

躁うつ病で明らかになった分子の異常

精神科医でもある加藤博士は、長い間、躁うつ病を対象に研究を続けている。躁うつ病も何らかのストレスが発症の引き金となることが多く、モノアミン類の受容体と情報伝達系の異常が報告されてきた。およそ100人に1人の割合で発症するといわれるが、大半が一過性で治まるうつ病と異なり、再発率が極めて高い。再発時には、これといったストレスが見あたらないことが多く、再発から再発までのサイクルが年を経るごとに短くなるという。一卵性双生児では、片方が躁うつ病だと、約70％の確率で他方も発症するため、遺伝子の深いかかわりが示唆されている。

加藤博士は1990年代前半に、躁うつ病患者の脳をNMR（磁気共鳴装置）で調べる過程で、患者の脳内では、エネルギー物質として働くクレアチンリン酸が減っていることに気がついた。「文献を調べると、ある種のミトコンドリア病でも、同様な状況のあることがわかった。もしかしたら、躁うつ病もミトコンドリアの機能異常と関係しているのではないかと考えた」と加藤博士。

ミトコンドリアは、エネルギー物質を作り出したり、情報伝達にかかわるカルシウムの濃度を調節したりする細胞内小器官だ。約1万6000塩基対から成る独自のDNAをもつのが特徴で、約37個の遺伝子が機能していると考えられている。加藤博士はアメリカにおいて、躁うつ病患者の死後脳を調べ、一部の患者では1万6000塩基対のうちの約5000塩基対が欠失していることを突き止めた。その後2001年に現職に移り、脳内においてのみミトコンドリアDNAを欠失した遺伝子改変マウスを作製。以来、そのマウスの解析を続けてきた[1]。

「このマウスは朝になっても動き続け、主に雌では、動きの多い日とあまり動かない日が周期的に繰り返された。これらの行動異常は、躁うつ病の治療薬であるリチウムを投与すると改善された」と加藤博士。このマウスは、世界で初めての躁うつ病モデルマウスとして認められる可能性もあるという（写真1参照）。

一方で加藤博士は、片方だけが躁うつ病を発症している一卵性双生児2組を対象に、約1万2000個の遺伝子が、双生児のそれぞれでどのように発現しているかを網羅的に検討した。すると、一卵性双生児であるにもかかわらず2組ともXBP1という遺伝子の発現量に差があることがわかった[2]。XBP1遺伝子は転写因子として知られるもので、発生などに関与するほか、立体構造に異常をきたしたタンパク質が小胞体に蓄積する事態（つまり小胞体にストレスがかかった状態）が発生すると、異常なタンパク質を修復するシャペロン

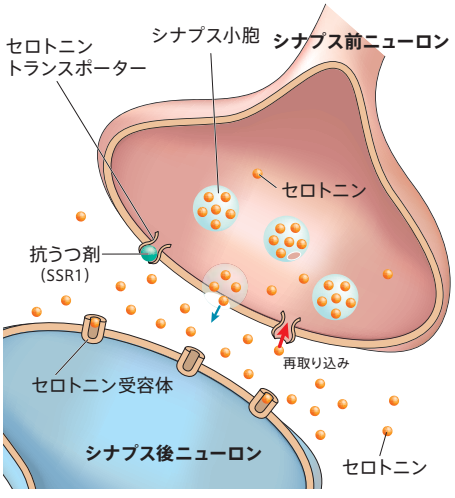

図1 抗うつ剤（SSRI）の作用機序。脳内のシナプス前ニューロンから放出されたセロトニン（神経伝達物質）は、シナプス後ニューロンにあるセロトニン受容体に結合することで作用する。シナプス間隙に貯まったセロトニンは、セロトニントランスポーターから再度取り込まれ、再利用される。うつ状態にある人はシナプスにおけるセロトニンの濃度が低く、セロトニン受容体にセロトニンが作用しにくい状態となっていることが多い。SSRIはセロトニンを放出するシナプスのセロトニントランスポーターに選択的に作用し、セロトニンの再取り込みを阻害する。これによってセロトニン濃度がある程度高く維持され、うつ状態が改善すると考えられる。

©2006 NPG Nature Asia-Pacific

タンパク質を増やす機能をもつ。「一卵性双生児の間で、XBP1 遺伝子の配列には差はなかった。おそらく、染色体レベルで遺伝子の発現を制御する DNA メチル化の差が発現量の差に結びついたのだろう。現在、さらなる解析を進めている」と加藤博士。

さらに加藤博士は、XBP1 遺伝子に多型があり、あるタイプの遺伝子をもつ人はもたない人に比べて躁うつ病にかかりやすいことを示した[3]。加藤博士は、XBP1 タンパク質には、自らの存在が自らの遺伝子発現を増やすフィードバック機構があり、この機構がシャペロンタンパク質を増やすだけでなく、神経細胞の機能にも関与していると考えている。躁うつ病患者の細胞は小胞体ストレスに対する反応が弱く、患者に有効なバルプロ酸にはシャペロンタンパク質を増やす作用があることもわかってきており、神経細胞における小胞体ストレスと躁うつ病の関連に注目が集まっている。

うつ病と DAT1 の繰り返し配列

東京大学大学院総合文化研究科の石浦章一教授もまた、遺伝子多型と精神疾患のかかわりを調べている。石浦博士が対象にするのは、ドーパミントランスポーター 1（DAT1）遺伝子の最後尾に位置する、40～45 塩基から成る繰り返し配列。DAT1 は、ある特定の神経細胞（ドーパミンニューロン）に発現し、シナプス間に放出したドーパミンを再吸収する機能をもつ。また、アンフェタミンやコカインなどの覚醒剤の標的分子としても知られている。最後尾の繰り返し配列は、DAT1 遺伝子の発現を調節する機能をもち、繰り返し数は 3～14 回（日本人では 6～11 回）までみられる。

一方で DAT1 は、発達障害の 1 つである注意欠陥・多動性障害（ADHD）の治療薬であるメチルフェニデートの標的分子としても知られている。そのため、1996 年ごろから、世界中で繰り返し数と精神疾患との関連が調べられた。その結果、繰り返し数が 10 回の多型に ADHD との相関があるとする報告や、9 回の多型にニコチン中毒、心的外傷後ストレス障害（PTSD）との相関があるとする報告が相次いだ。ところが、同時期には、これらの疾患と多型に相関がないとする報告も相次いだ。

「ヒトの生体で検討するのはむずかしいと考えた我々は、DAT1 遺伝子の繰り返し配列を削り取る実験をしてみた。すると、そのような遺伝子を導入した細胞では DAT1 が発現しなくなった」と石浦博士はいう。さらに調べたところ、繰り返し配列に特定のタンパク質（Hesr1）が結合すると DAT1 遺伝子の発現が抑制される仕組みが明らかになった。そこで、Hesr1 遺伝子をノックアウトしたマウスの行動を調べてみると、ヒトのうつ病でみられるような、暗いところを好む情緒不安定なマウスになったという[4]。

「私たちの研究から DAT1 の発現量は、繰り返し配列の繰り返し数に依存し、しかも Hesr1 によっても制御されていることがわかった」と石浦博士。繰り返し数と精神疾患との相関はいまだに決着がついていないが、DAT1 の機能も、発症メカニズムの一端を担うものとして、各国で研究が進められている。

評価のむずかしい遺伝子多型による差

遺伝子多型と精神疾患の相関についての研究は、ゲノム科学によってもたらされたもので、その歴史はまだ浅い。すでに述べたように、研究成果について統一されたものもまだない。精神科医として患者と接する機会の多い須原博士は、「遺伝子改変マウスは、精神疾患の複雑な臨床症状のすべてを再現するには至っていない。私は、分子イメージングの解析手法を用いることで、生きた人間の脳内における分子の発現や機能と遺伝子多型との相関を評価できないかと考えている」と話す。分子イメージングとは、放射性同位元素で標識した薬剤と PET（陽電子放射断層撮影法）などの装置により、生体内の特定の分子の局在や機能を画像化する技術だ。

例えば須原博士は、うつ病との関連が深いとされるセロトニントランスポーター（5-HTT）遺伝子の多型と、脳内の 5-HTT 密度との関係について、九州大学大学院医学研究科の神庭重信教授らと検討した。5-HTT 遺伝子にも、DAT1 遺伝子と同じような繰り返し配列の多型があり、長い型は l 型、短い型は s 型とよばれている。1996 年に、「s 型をもっている人は、もっていない人よりも気分障害を発症しやすい」との報告がされた[5]。「さっそく、抗うつ薬の結合部位である 5-HTT 密度と遺伝子多型の関係を検討してみたが、統計上有意な差は見いだせなかった[6]」と須原

写真 1　脳内のミトコンドリア DNA を欠失した遺伝子改変マウス（雌）の輪回し行動。野生型マウスでは、夜間に輪回しをして、朝から昼間は寝ているのに対して、遺伝子改変マウスは朝になっても動き続け、動きの多い日とあまり動かない日が周期的に繰り返された。こうした行動の異常は、躁うつ病の治療薬（リチウム）を投与すると改善された。

理化学研究所　加藤忠史
放射線医学総合研究所　須原哲也

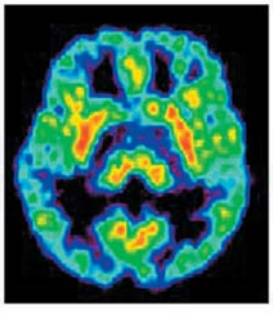

図 2　セロトニントランスポーター（5-HTT）と特異的に結合する薬剤を用いて、健常者の脳をイメージングした PET 画像。赤色の部位はトランスポーターの密度が高く、青色は低いことを示す。画像から得られる数値をモデルに当てはめて計算すると、脳の部位ごとのトランスポーターの密度が算出できる。

©2006 NPG Nature Asia-Pacific

博士。もともとヒトは個体差が大きく、5-HTT の密度が同じ値でも、ある人はうつ病を発症し、ある人は発症しない。須原博士は「5-HTT の密度には多くの因子が関係していると考えられ、さらなる検討が必要だが、将来的には、分子イメージングの手法によって受容体やトランスポーターの密度を測ることで、精神疾患のリスクをある程度判定できるようになるかもしれない」と話す（図 2 参照）。分子イメージングは、これまで得られなかった新たな情報を提供するものとして有力視されてきている。

必要とされる多角的な研究

精神疾患の研究は、進めば進むほど混沌としてきているようにも思えるが、精神疾患が単に受容体やトランスポーターの異常によるものではないとのコンセンサスは得られてきている。最近、放射線で神経幹細胞の増殖を阻害すると、抗うつ薬が効かなくなるとの報告もなされ[7]、神経細胞の新生や可塑性の障害と精神疾患とのかかわりにも注目が集まっている。須原博士は「精神疾患は、神経回路の特定部分が異常になるのではなく、緻密で複雑な回路全体をうまく機能させる機構が崩れることで発症するのだろう（図 3 参照）」とし、加藤博士も「ミトコンドリアや XBP1 遺伝子の異常は、ともに、回路全体をうまく機能させる役割をもった特定の神経回路の障害に結びつくのかもしれない」と話す。

こうした状況のもと、ストレスに対する反応機構が、生まれもった遺伝子だけによらず、幼少期における養育環境にも大きく左右されることが明らかになりつつある。例えば、虐待などによる心的外傷を受け、その後にうつ病患者を発症した患者では、心的外傷を受けていない患者に比べて、脳の海馬が萎縮していることがわかっている。健常人では、心身にストレスがかかると、視床下部から CRF ホルモンが、副腎からコルチゾールが分泌される。コルチゾールが分泌されると、その情報がフィードバックされ、CRF ホルモンは分泌されなくなる。ところが、うつ病患者ではこのフィードバックがうまく機能せず、血中のコルチゾール濃度が高いままであることが多い。うつ病患者は、生体が異常なストレス状態にさらされ続けているともいえるのだ。

2004 年、適切に養育されなかったラットでは、グルココルチコイド受容体遺伝子がメチル化されてしまい、生涯にわたってグルココルチコイド受容体の数が少なくなるとの報告がなされた[8]。この説はまだ確定的なものではないが、同様のことがヒトにも起きるとすると、うつ病の一部に「幼少期の養育環境→グルココルチコイド受容体の減少→ストレス脆弱性→精神疾患発症」というルートが存在する可能性がある。

ただし、加藤博士が「うつ病は、ストレスをきっかけにして発症することが多いが、遺伝的な素因が強ければストレスがなくても発症する」と指摘するように、発症ルートは、単純な図式では成り立たない。

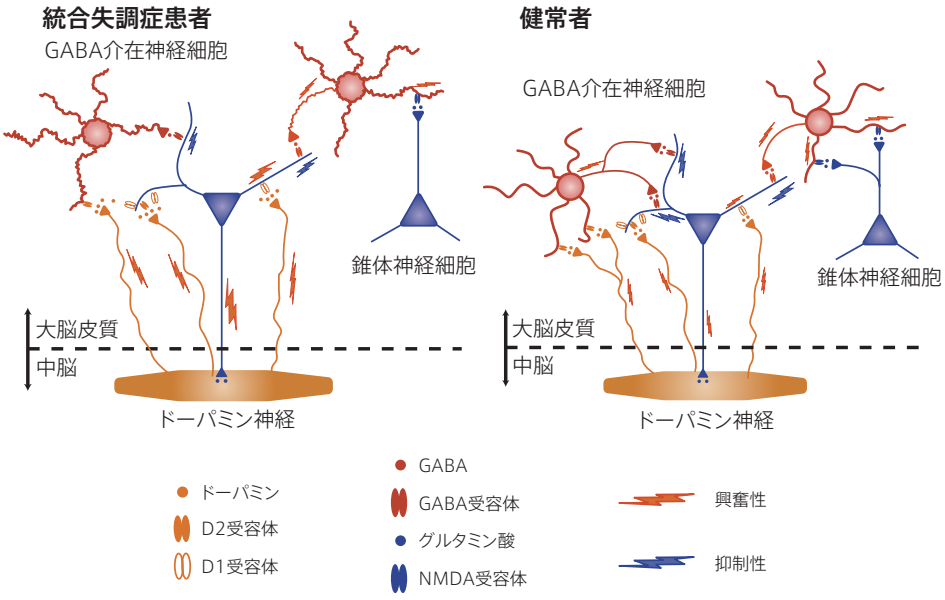

図 3　統合失調症において予想される神経回路の調節異常モデル。脳内で放出されたドーパミンは、本来の信号伝達に加えて、ドーパミン信号伝達を抑制的に調節する介在神経上のドーパミン D2 受容体にも作用すると考えられている。この介在神経からは抑制性の神経伝達物質である GABA（γ - アミノ酪酸）が放出され、ドーパミンの放出にネガティブフィードバックをかけている。統合失調症においては、こうした GABA 介在神経に異常のあることが、いくつかの研究で報告されている。統合失調症でみられるドーパミン D2 受容体の減少は、GABA 介在神経の機能異常を反映している可能性があり、その背景には、ドーパミン神経伝達の調節機能障害があると考えられる。

放射線医学総合研究所　須原哲也

研究が一筋縄で進まない一方で、うつ病が社会に与える負担は年々大きくなっている。事態を憂慮する政府は、研究予算を確実に増やしてきているが、加藤博士は「日本には精神疾患の生物学的研究に取り組める場が少なく、うつ病研究者の絶対数も足りていない状況が深刻化している」とし、日本はがん研究についての論文発表数は世界第 2 位だが、うつ病については第 8 位と大きく出遅れていることを危惧している。精神疾患の原因となる根本的な分子メカニズムは何なのか。その解明のために、臨床および基礎系の精神科医、脳科学者、神経科学者、行動学者などが結集して、多角的に研究を進めるべきだろう。 ■

1. Kasahara T *et al*, *Mol Psychiatry*. **11**(6) 577-593(2006)
2. Kakiuchi C *et al*, *Nature Genetics* **35**,171-175(2003)
3. Cichon S *et al*, *Nature Genetics* **36**,783-784(2004)
4. , *J.Neurosci.Res.* **84**,1555-1563(2006)
5. Collier *et al*. *Mol Psychiatry*. Dec;1:453-460(1996)
6. Shioe K *et al*, *Synapse* **48**,184-188(2003)
7. Santarelli L *et al*, *Science* **301**,805-809(2003)
8. Weaver IC *et al*. *Nat Neurosci*. **7**,847-854(2004)

©2006 NPG Nature Asia-Pacific