

双極性障害(躁うつ病)の 神経生物学

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

1

本日のテーマ

・双極性障害における

- 1) 研究目標
- 2) 確立した生物学的所見
- 3) ミトコンドリア機能障害
- 4) 小胞体ストレス反応障害

2

本日のテーマ

・双極性障害における

- 1) 研究目標
- 2) 確立した生物学的所見
- 3) ミトコンドリア機能障害
- 4) 小胞体ストレス反応障害

3

大うつ病エピソード (うつ状態)

抑うつ気分

無価値感

興味喪失

精神運動制止

食欲低下・体重減少

意欲低下

不眠

希死念慮

これらの症状が5つ以上、
毎日、2週間以上続く

躁病エピソード (躁状態)

爽快気分・易怒性

誇大性

集中困難

多弁、観念奔逸

活動性亢進

買い漁り

睡眠欲求の減少

これらの症状が4つ以上、1週間
以上続き、生活に支障を来す

4日以上、著しい障害なし→軽躁

4

(大)うつ病 双極性障害(躁うつ病)

症状	うつ状態のみ	躁状態、うつ状態
経過	半数は1回のみ	再発を繰り返す
発症年齢	2つのピーク (30歳、50歳)	平均約30歳
発症率	15%(女>男)	0.8%
治療薬	抗うつ薬 (SSRIなど)	気分安定薬(リチウム、 バルプロ酸、カルバマゼピン)
治療期間	6ヶ月~1年	生涯にわたる予防
原因	ストレス、養育	遺伝的体質

自殺者毎年3万人以上の半数が気分障害

5

DALY(障害調整生命年)(厚生労働省1993年)

- 1) がん 19.6%
- 2) うつ病 9.8%
- 3) 脳血管障害 8.6%
- 4) 不慮の事故 7.0%
- 5) 虚血性心疾患 4.9%
- 6) 骨関節炎 3.5%
- 7) 肺炎 3.3%
- 8) 自殺 3.2%
- 9) 統合失調症 2.5%
- 10) 肝硬変 1.9%

早死と障害を合わせた
社会全体の病気による
負担を示す指標

6

DALY(障害調整生命年)(厚生労働省1993年)

1) がん	19.6%	精神疾患 (計20%)
2) うつ病	9.8%	
3) 脳血管障害	8.6%	
4) 不慮の事故	7.0%	
5) 虚血性心疾患	4.9%	
6) 骨関節炎	3.5%	
7) 肺炎	3.3%	
8) 自殺	3.2%	
9) 統合失調症	2.5%	
10) 肝硬変	1.9%	

7

DALY(障害調整生命年)(厚生労働省1993年)

1) がん	19.6%	—	がん
2) うつ病	9.8%	精神疾患 (各20%)	精神疾患
3) 脳血管障害	8.6%		生活習慣病
4) 不慮の事故	7.0%		↓
5) 虚血性心疾患	4.9%		三大国民病
6) 骨関節炎	3.5%		
7) 肺炎	3.3%		
8) 自殺	3.2%		
9) 統合失調症	2.5%		
10) 肝硬変	1.9%		

8

症例 双極I型障害 35歳女性 (1)

- 第一子出産後、うつ状態になったが、数ヶ月で自然に回復。
- 第二子出産後仕事に復帰したが、人間関係に悩んで仕事に行けなくなり、精神科を受診。
- うつ病の診断で抗うつ薬を処方されたところ、躁状態となり、上司とケンカになり、仕事を辞め転職。
- 転職後また気分が落込み、再び精神科を受診し、抗うつ薬を処方された。服用数日後から躁状態となり、医療保護入院となった。

9

症例 双極I型障害 35歳女性 (2)

- リチウムと非定型抗精神病薬の併用で急速に落ち着き退院となったが、頭の回転が悪くなった感じがして、治療を中断した。
- 3年後、再発し、リチウムを服用したが服用中に躁状態を再発。バルプロ酸に変更。
- 2年ほどバルプロ酸を服用していたが、職場の同僚から「いつまで薬に頼っているのか」といわれ、やめてしまった。
- その後約10年の間入院を繰り返した。次第に病気を受け入れるようになり、服薬を続けるようになり、再発はおさまった。

10

双極性障害の研究目標

- 1) 診断・治療の遅れ → 予後悪化 → 診断検査
- 2) 副作用 → 作用機序解明
- 3) 治療反応の予測 → 治療反応性検査
- 4) 偏見 → 病因解明、治療、検査
- 5) 難治性患者 → 新規治療法の開発

11

本日のテーマ

- ・双極性障害における
 - 1) 研究の目的
 - 2) 確立した生物学的所見とは?
 - 4) ミトコンドリア機能障害
 - 5) 小胞体ストレス反応障害

12

確立した双極性障害の所見

死後脳薬理学	明確な病理所見なし 気分安定薬の有効性→作用機序？ (リチウム、バルプロ酸、カルバマゼピン)
脳画像	皮質下高信号領域
血液細胞	細胞内カルシウム濃度変化
遺伝学	遺伝素因が重要
臨床経過	病相反復に伴う再発間隔の短縮

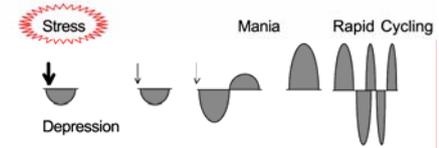
13

双極性障害は「神経可塑性」の病気？

ストレスへの適応



双極性障害の臨床経過(感作?)



14

双極性障害研究の方法

	利点	欠点
死後脳研究	脳を研究	薬の影響、死戦期変化
薬理学研究	容易	本質に迫れるか？ 難治患者の研究不可
脳画像研究	脳を研究	投薬の影響 測定内容が限定
血液細胞研究	生細胞	脳でない、投薬の影響
遺伝子解析	容易	多因子遺伝 表現型定義、表現模写

薬理学研究

・モノアミン(セロトニン、ノルアドレナリン、ドーパミン)が躁・うつ病の病態依存性に変化

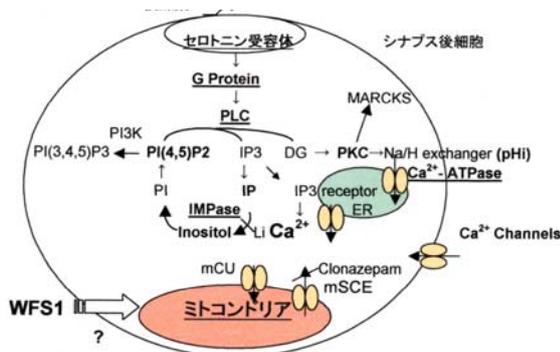
- 抗うつ薬 うつを改善 ↑
- コカイン等 躁を起こす ↑
- 抗精神病薬 躁を改善 ↓
- レセルピン うつを起こす ↓

・疾患の「原因」は？

→ 気分安定薬(リチウム、バルプロ酸、カルバマゼピン)の薬理作用が手がかりに

16

リチウムの薬理作用 —イノシトールリン脂質系



17

気分安定薬の神経保護作用

最初の発見

- ・リチウムが神経細胞死を抑制 (Nonakaら1998)

In vivoでも神経保護作用

- ・リチウムで大脳灰白質体積増大 (Mooreら2000)
- ・NAA(神経細胞のマーカー)増加 (Mooreら2000)

神経保護作用は気分安定薬に共通

- ・バルプロ酸にも神経保護作用 (Chenら1999a)
- ・3剤共、培養神経細胞の成長円錐拡大 (Williamsら2002)
- ・リチウム・バルプロ酸が神経細胞新生促進 (Chenら2000, Haoら2004)

18

神経保護作用のメカニズム

- GSK-3 β 阻害 (Li, VPA)
- 細胞内イノシトール枯渇 (Li, VPA, CBZ)
 - Li: IMPase阻害, VPA, CBZ: inositol transport阻害
- ヒストン脱アセチル化阻害 (VPA)
- 小胞体ストレス系 (VPA)
 - DD法でGRP78が増加 (Wangら, 1999)
- ミトコンドリア (Li, VPA)
 - DD法でBcl-2が増加 (Chenら, 1999)
- グルタミン酸 (Li, VPA)
 - AMPA受容体のトラフィックを抑制 (Du, 2004)

19

遺伝子解析

臨床遺伝学

- 卵性双生児一致率 約70% > 二卵性 (10~15%)
- > 多因子遺伝の関与

候補遺伝子

モノアミン関連遺伝子 (MAO-A, 5HTT, HTR2C, BDNF) -> 再現性乏しい、影響弱い

連鎖解析

20位のゲノムスキャン研究が既に終了
-> 研究間で不一致、多数の連鎖部位 -> なぜ?

(1q21-42, 4p16, 10q21-26, 11p15, 12q23-24, 13q11-32, 18p11, 18q21, 21q21, 22q11-12, Xq26...)

20

双極性障害の病因仮説

薬理 画像 脳 血液 遺伝

モノアミン系	○	△	○	○	○
細胞内情報伝達異常	○	△	○	○	△
ミトコンドリア機能障害	○	○	○	△	○
グルタミン酸	○	△	△	-	○
細胞膜/イオン輸送	○	-	△	○	-
ERストレス機能障害	○	-	-	△	△
GABA系	△	-	○	-	△
BDNF	○	-	-	-	○

○: 複数のevidence、△: わずかなevidence、-: evidenceなし

21

本日のテーマ

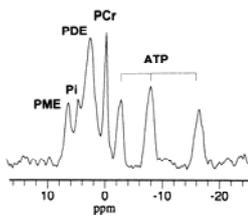
・双極性障害における

- 1) 研究目標
- 2) 確立した生物学的所見
- 3) **ミトコンドリア機能障害**
- 4) 小胞体ストレス反応障害

22

³¹P-MRS (磁気共鳴スペクトロスコピー)

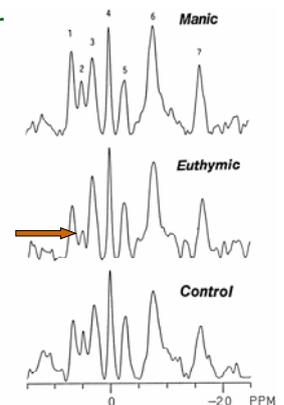
- 臨床用MR装置を利用し非侵襲的にNMR分析
- ³¹P、¹H、⁷Li、¹⁹Fが臨床応用されている
- ³¹P: エネルギー関連物質 (ATP、クレアチン酸)、膜リン脂質関連物質 (PME、PDE)、細胞内pH



23

双極性障害患者における³¹P-MRS

- 寛解期に細胞内pH低下
7.00 vs 7.05
- 躁・うつでは正常化
- 未投薬患者で確認
- 前頭葉、基底核、全脳
- 白質高信号と関連
- うつでクレアチン酸↓
-> ミトコンドリア病と同じ



24

ミトコンドリア病

mtDNA変異

MELAS, MERRF

核遺伝子変異

CPEO (chronic progressive external ophthalmoplegia)

母系遺伝

mtDNA変異

(ヘテロプラスミー)

常染色体優性(劣性)遺伝

核遺伝子変異

(ANT1, Twinkle, **POLG**)

mtDNA多重欠失

脳症(意識障害等)

うつ病、統合失調症

外眼筋麻痺

うつ病、双極性障害



25

双極性障害とミトコンドリア

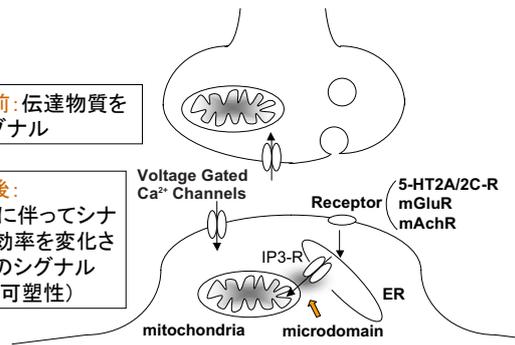
- ^{31}P -MRSで脳エネルギー代謝異常 (Kato et al, 1993)
- ミトコンドリア病の患者が気分障害を伴うことが多い
- 母系遺伝する家系が多い (McMahon et al, 1995)
- 白血球・死後脳でmtDNA欠失が増加 (Kato et al, 1996, 1997, 2001)
- mtDNA 10398多型と関連 (McMahon et al, 2000, Kato et al, 2001)

26

神経細胞におけるミトコンドリアのCa²⁺制御の意義

シナプス前: 伝達物質を出すシグナル

シナプス後: 神経活動に伴ってシナプス伝達効率を変化させるためのシグナル (シナプス可塑性)



27

双極性障害のミトコンドリア仮説



28

研究戦略

仮説に基づく研究 Hypothesis-Driven Approach

- 1) 患者リンパ球のミトコンドリア内Ca²⁺濃度測定
- 2) 患者のmtDNA全周解析
- 3) mtDNA多型が細胞内Ca²⁺濃度に与える影響
- 4) ミトコンドリア関連核遺伝子の関連研究
- 5) mtDNA改変動物の生理学的・行動学的解析

発見的手法 Heuristic Approach

- 6) GeneChipを用いた遺伝子発現解析

ヒト疾患のモデルマウスが満たすべき3つの妥当性

- **Construct validity**
ヒト疾患の病因と共通のメカニズム(または仮説)に基づいてモデルが作られているかどうか?
- **Face validity**
ヒト患者とモデルが同じような症状を示すかどうか?
- **Predictive validity**
ヒト疾患に効果がある薬剤が、モデルに対しても同様の効果を示すかどうか?

30

ミトコンドリア仮説を支持する海外の報告



31

双極性障害のミトコンドリア機能障害に基づく治療法の開発

Repligen

Repligen Corporation
41 Seyon Street
Building #1, Suite 100
Waltham, Massachusetts 02453
Telephone: 781-250-0111
Telefax: 781-250-0115

FOR IMMEDIATE RELEASE

Repligen Reports Phase 1 Results of RG2133 in Bipolar Disorder and Depression Additional Studies Planned with Uridine in Bipolar Disorder

"Recent reports of a possible link between mitochondrial dysfunction and bipolar disorder suggest that uridine therapy may provide a novel approach to treatment of this debilitating disorder," stated Walter C. Herlihy, President and Chief Executive Officer of Repligen Corporation. "Pending FDA approval, we plan to initiate a Phase 2, placebo-controlled clinical trial later this year to extend these results in bipolar disorder."

"This is an entirely new approach to the treatment of mood disorders," noted Bruce M. Cohen, M.D., Ph.D., President and Psychiatrist in Chief for McLean, "which offers the potential to provide a more effective and safer means of care."

32

問題点:

双極性障害における所見の疾患特異性

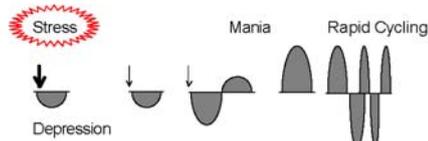
- mtDNA 3644変異(パーキンソン病、糖尿病)
- mtDNA 10398多型(パーキンソン病、寿命)
- mtDNA 3243変異(糖尿病)
- NDUFB2多型(パーキンソン病)
- POLG変異(パーキンソン病、糖尿病)
- XBP1(糖尿病)
- WFS1(糖尿病)

共通のキーワード
:細胞死?

33

双極性障害の経過

- 初期は8年位の病相間隔
- 病相を繰り返す毎に間隔が短くなる
→急速交代型(Rapid Cycling)(年に4回以上)
治療抵抗性に



34

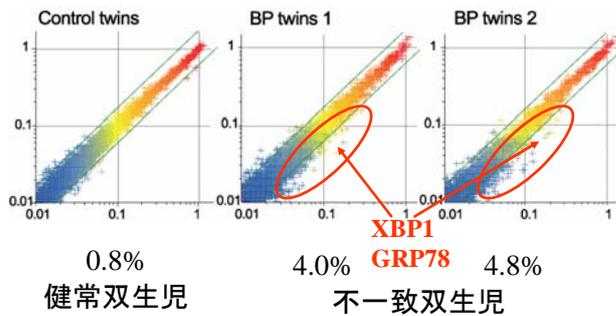
本日のテーマ

・双極性障害における

- 1) 研究目標
- 2) 確立した生物学的所見
- 3) ミトコンドリア機能障害
- 4) 小胞体ストレス反応障害

35

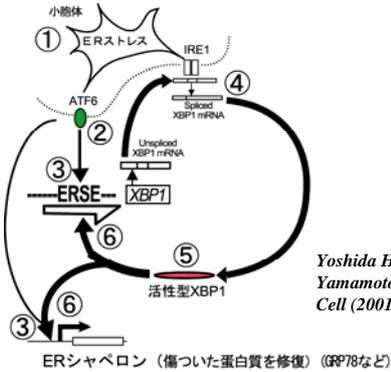
一卵性双生児間の遺伝子発現差異による双極性障害関連遺伝子の同定



(Kakiuchi et al, Nature Genetics 2003)

36

XBP1のERストレス反応における意義



37

XBP1の脳内機能は？

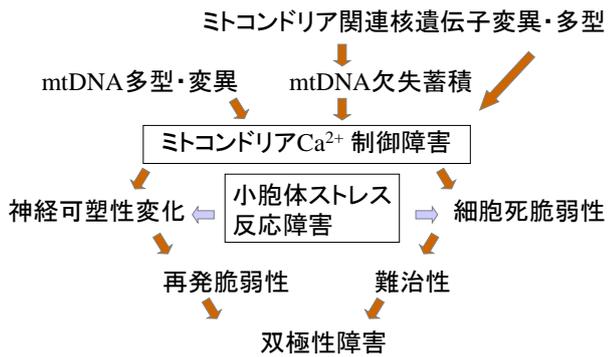
- ERストレスの生理的意義
→ 蛋白質フォールディングの需要↑
- リンパ球では抗体産生亢進に応じて細胞を分化させる転写因子
- XBP1は、細胞質(小胞体)でスプライシングを受け活性型mRNAとなる唯一の遺伝子



細胞質(樹状突起)から細胞体へのシグナル？

38

双極性障害の病態仮説



39

双極性障害 まとめ

- 気分安定薬の作用機序の研究から、双極性障害では細胞生存や神経可塑性の異常が推定される
- ミトコンドリア・小胞体ネットワークの障害が双極性障害に関与しているかも知れない。

40