

病気の発症メカニズムを解明して、
 確実な診断法や画期的な新薬を開発するには、
 その病気に似た症状を示すモデルマウスの作製が突破口となる。
 脳科学総合研究センター（BSI）精神疾患動態研究チームの
 加藤忠史チームリーダー（TL）たちは2006年、
 脳だけでミトコンドリア機能障害が起きるようにしたマウスが、
 性周期に伴う行動量の変化を示すことを明らかにした。
 さらに2015年、そのマウスが自発的にうつ状態を繰り返すことを明らかにし、
 ミトコンドリア機能障害が集中している脳部位を突き止めることにも成功した。

うつ状態を繰り返すモデルマウスで 双極性障害の原因が見えてきた

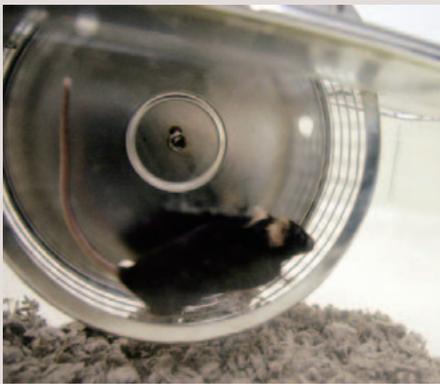
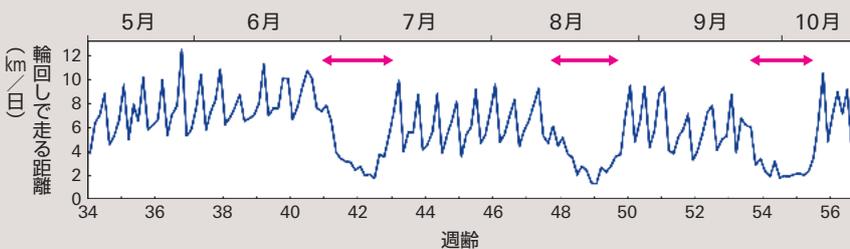


図1 自発的にうつ状態を繰り返す変異Polg1マウス

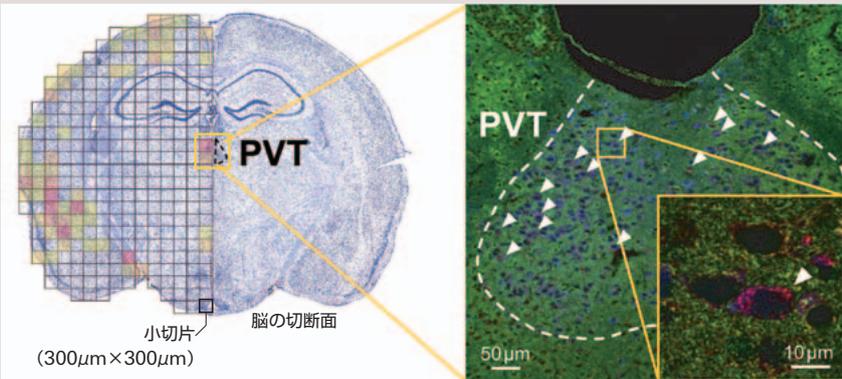
Polg1は、ミトコンドリア病である慢性進行性外眼筋麻痺（CPEO）の原因遺伝子の一つでもある。ミトコンドリア病は、32～71%という高頻度でうつ病あるいは双極性障害を併発する。

変異Polg1マウスの輪回し活動量を調べたところ、普通のマウスでは見られない、性周期（4～5日）に伴う顕著な変化が見られた。また、半年に1回の頻度で、2週間の活動低下状態になり、その期間はうつ状態の判断基準を満たす症状を示した。下図は半年に3回の活動低下が見られた例。

A 変異Polg1マウスに見られるうつ状態



B 変異Polg1マウスのうつ状態の原因脳部位



ミトコンドリアDNA欠失体が視床室傍核（PVT）に著しく蓄積している（左図の黄色枠内の赤い部分）。ここでは、ミトコンドリア機能障害を持つ細胞（右図の黄色枠内の赤く見える細胞）が多く見られる。

■ ミトコンドリア仮説を提唱

躁状態とうつ状態を繰り返す双極性障害（躁うつ病）は、100人に1人くらいという高い割合で発症する、原因が未解明の脳の病気である。20～30代で発症することが多く、再発を繰り返しやすいため長期の治療を必要とし、患者さんやその家族の人生に長く大きな負担を強いる。

「例えば糖尿病では血糖値を検査して診断しますが、双極性障害ではそのような検査法はなく、患者さんの話や行動、病歴から診断します。双極性障害の半数以上はうつ状態から発症しますが、躁状態が現れない段階では、うつ病と診断するしかありません。うつ病は、うつ状態のみを特徴とする別の病気です」と、現役の精神科医でもある加藤TLは説明する。

うつ病で処方される抗うつ薬（特に三環系抗うつ薬）は、双極性障害の病状を悪化させてしまうケースがある。現在、双極性障害と正しく診断されるまでに平均で8～10年かかると報告されている。「その間に適切な治療を受けられず、躁状態やうつ状態のときの行動が原因で職を失うケースがあります。双極性障害を確実に早期診断できる検査法の開発が、患者さんの社会的立場を守る上でも急務です」

加藤忠史 (かとう・ただふみ)

脳科学総合研究センター
副センター長
精神疾患動態研究チーム
チームリーダー

1963年、東京都生まれ。博士（医学）、
医師。東京大学医学部卒業。滋賀医科大学
精神医学講座助手、東京大学医学部精
神神経科講師などを経て、2001年より理
研 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、2015年
よりBSI副センター長（兼務）。



現在、双極性障害で使われている薬は効果が不十分で、副作用が強いという大きな課題もある。「双極性障害の代表的な薬であるリチウムは、100年以上前に偶然、双極性障害に効果があることが分かりました。ほかの薬も、てんかんや統合失調症のために開発された薬が双極性障害にもある程度は効くことが分かり、使われるようになったものです。双極性障害の克服を目指した創薬は、一度も成功したことがないのです」

このような状況を打開するため、加藤TLは、1990年ごろから双極性障害の原因を解明する研究に取り組み始めた。「双極性障害の患者さんの脳を調べると、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が分かりました。それは、ミトコンドリア病の一種で、まぶたが垂れる慢性進行性外眼筋麻痺（CPEO）の患者さんに見られる所見と似ていました」

ミトコンドリアは、細胞内でエネルギー物質を生産する小器官であるとともに、細胞内の情報伝達に関わるカルシウムイオンの濃度調整をつかさどる。そのミトコンドリアは、細胞核のDNAとは別に、独自のDNAを持つ。ミトコンドリア病は、ミトコンドリアDNAの変異による機能障害が原因で発症し、脳や筋肉に症状が強く現れる。CPEOでは、ミトコンドリアDNAの約1万6000塩基対のうち約5000塩基対がごっそり失われる欠失が見られる。

「CPEOの患者さんにうつ状態を伴う人が多いという報告もあり、私は、双極性障害はミトコンドリアの機能障害と関

係しているかもしれないと考え始めました。その後、米国において、双極性障害の患者さんの死後脳を調べる機会を得て、一部の人でミトコンドリアDNAの欠失が増えていることを発見しました」

こうして加藤TLは2000年、脳内でミトコンドリア機能障害が起き、カルシウムイオンによる情報伝達に影響を及ぼして双極性障害が発症するという「ミトコンドリア仮説」を提唱した。「ただし当時、大学の講師だった私には、その仮説を検証するための時間も研究費もありませんでした。そんなとき、理研BSIでチームリーダーを募集していることを知りました。採用されれば仮説を検証する実験ができますが、5年の任期中に成果を出さなければポストを失うリスクがあります。最初は応募するつもりはありませんでしたが、知人の先生から『こんなチャンスはないぞ』と勧められ、思い切って応募してみることにしました」

■ ヒトの診断基準をマウスに適用

2001年、加藤TLはBSIに研究チームを立ち上げ、笠原和起 副TL（現）たちと共にミトコンドリア仮説を検証するためのモデルマウスの作製を始めた。

ミトコンドリアDNAの合成では、核DNAに遺伝子があるPOLG1という酵素が働く。加藤TLたちは、その酵素の変異体が脳内の神経細胞だけで発現するようにした変異*Polg1*マウスを作製して行動解析を進めた。「私たちが、そのマウスの作製を終えた直後に、*Polg1*遺伝子がCPEOの原因遺伝子の一つであることが報告されました」

そして2006年、変異*Polg1*マウスの活動量に性周期に伴う顕著な変化が見られること、これがリチウムを投与すると改善することを論文で発表した。「その論文で、数ヶ月間の観察によって、輪回し運動をしなくなる時期を示した1匹のマウスの報告をしました」

その後、変異*Polg1*マウスを長期観察すると、平均して半年に1回という頻度で、2週間ほど活動が低下することが分かった（図1A）。「その活動低下は、このマウスがうつ状態になったことが原因ではないかと思いました。神経科学の世界では、マウスのうつ状態の評価といえば『強制水泳試験』（後述）や『尾懸垂試験』ということになっているのですが、私は臨床の医師でもあるので、これには納得していませんでした。そこで、ヒトの診

A. 以下の症状のうち五つ以上が毎日・2週間続く。ただし、症状(1)または(2)は必須

(1) 抑うつ気分

- ✓(2) 何事にも興味や喜びを感じない
- ✓(3) 食欲・体重の減少または増加
- ✓(4) 不眠、または過眠
- ✓(5) 精神運動性の焦燥または制止
- ✓(6) 疲れやすい、または気力が減退

(7) 強い自責感、または無価値感

- ✗(8) 思考力や集中力の低下、または決断困難

(9) 死について考える、または希死念慮、自殺企図

✓B. 社会的機能の障害

米国「精神疾患の診断・統計マニュアル」(DSM-5)

図2 うつ状態のヒトの診断基準

診断基準のうち、マウスでは評価できないAの(1)(7)(9)以外の項目について、うつ状態になった変異*Polg1*マウスの行動解析を行った。その結果、(8)以外の項目が診断基準に当てはまった。

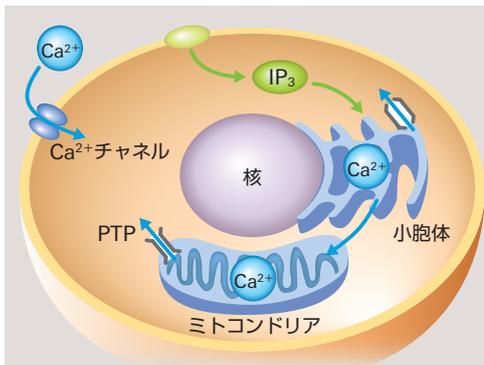


図3 双極性障害とカルシウムイオンによる情報伝達

細胞内外にはカルシウムイオン (Ca²⁺) 濃度に1万倍の差があり、細胞内はCa²⁺濃度が低い状態に保たれている。ただし、小胞体はCa²⁺濃度が高く、そこからCa²⁺を受け取るミトコンドリアもCa²⁺濃度が高い。

小胞体あるいはミトコンドリアから放出されたCa²⁺は、神経伝達物質の分泌や、情報伝達効率の変化(シナプス可塑性)、細胞死を促す信号となる。

双極性障害に関連する遺伝子として、細胞内にCa²⁺を取り入れるチャンネルや小胞体、ミトコンドリアなどに関係したものが見つかった。また、双極性障害の薬であるリチウムは、小胞体にCa²⁺を放出させる指令となるIP₃(イノシトール三リン酸)に関係する経路やミトコンドリアに働き掛け、細胞死を防ぐ効果があると考えられている。

加藤TLたちは変異*Polg1*マウスの大脳皮質や海馬の神経細胞を調べ、ミトコンドリアがCa²⁺などを放出する孔であるPTPIに関係するシクロフィリンDという遺伝子の発現が低下していることを突き止め、同様の変化を双極性障害の患者さんの死後の脳でも確認した。

断基準で変異*Polg1*マウスがうつ状態かどうかを調べることにしました」

ヒトのうつ状態は、図2の基準で診断する。A項目の「(1) 抑うつ気分」、 「(7) 自責感、または無価値感」、そして理由もなく死にたいと思う「(9) 希死念慮」については、マウスで調べることが困難だ。それら三つ以外について、笠原副TLが中心となり行動解析を進めた。「B項目の社会的機能の障害については、子育て行動を解析することにしました」と加藤TL。

遺伝子改変マウスの行動解析は、統計的に意味のあるデータを集めるために、例えば調べたい改変マウス15匹くらいと、比較のための同数の普通のマウスを集め、一気に実験することが多い。「しかし、変異*Polg1*マウスたちは、同時に活動が低下するわけではありません。ある1匹の活動が低下したと分かると、そのマウスと、活動が低下していない別の変異*Polg1*マウス、非改変マウスの合計3匹を集めて行動解析を行いました。それを15回繰り返すのです。自発的に活動が低下するマウスも、ヒトの診断基準をマウスに適用した実験も、聞いたことがありません。その実験がどれだけ大変なことか、ほかの研究者にはピンとこないだろうと思います」

行動解析の結果、活動が低下した変異*Polg1*マウスは、「(8) 思考力や集中力の低下、または決断困難」以外の項目は、すべて診断基準に当てはまった。「(8)の項目が当てはまらなかったことは、変異*Polg1*マウスが単なる意識障害になったわけではないことの証しでもあります」

また、うつ状態になった変異*Polg1*マウスに抗うつ薬を投与すると症状が改善した。さらに、双極性障害の薬であるリチウムの投与を中断すると、うつ状態の頻度が増加するなど、反復性のうつ病や双極性障害と似た反応を示した。

抗うつ薬の開発では、マウスを泳がせるとやがて動かなくなるのに対して、抗うつ薬を投与した後は泳ぐ時間が長くなることを利用して、薬効を評価する「強制水泳試験」が行われてきた。「この、うつ状態そのものではない試験が、あたかもうつ状態のモデルであるかのように考えられ、何十年も用いられてきたことが、画期的な新薬の開発を阻害していた要因の一つだと思います」

変異*Polg1*マウスは、自発的にうつ状態を繰り返す世界初のモデルマウスであり、うつ病や双極性障害の克服に大きく貢献すると期待される。では、変異*Polg1*マウスはうつ病のモデルなのか、あるいは双極性障害のモデルなのか。「それを判断するにはさらに研究を進める必要がありますが、薬への反応や行動解析の結果から、双極性障害のうつ状態により近いと私たちは考えています」

■ 視床室傍核が気分安定神経系か!?

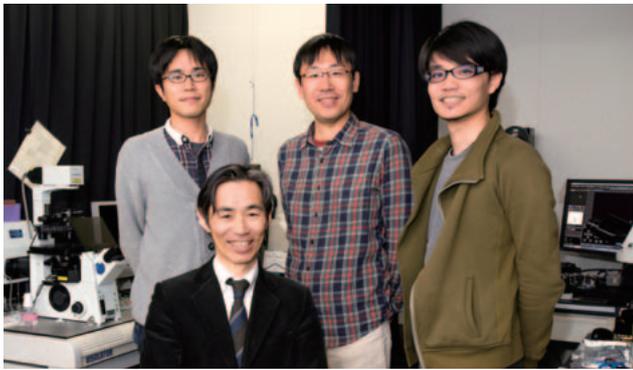
「2000年代中ごろから、ミトコンドリア機能障害が双極性障害と関係しているという仮説が、ほかの研究者にも認められるようになってきました。ただし、ミトコンドリア機能障害がインスリンをつくる細胞で起きると糖尿病に、黒質という脳部位にある神経伝達物質ドーパミンをつくる神経細胞で起きるとパーキンソン

病に関係することが報告されているので、どの脳部位のミトコンドリア障害が双極性障害と関係しているのかが重要だと考えるようになりました。では、変異*Polg1*マウスは、脳内のどの部位にミトコンドリア機能障害が蓄積しているのか。それを調べることにしました」

いくつかの方法でミトコンドリアDNAの欠失体を染色する技術の開発を進めたが、うまくいかなかった。「そこで、変異*Polg1*マウスの脳切片を何百枚もの小切片に切り分け、それぞれからミトコンドリアDNAを抽出して調べることにしました。その大変な実験を担当した高田篤 研究員から、欠失体が蓄積している場所について報告を聞くまで、私は「視床室傍核」という脳部位を聞いたことがありませんでした」(図1B)

嗅覚以外の感覚情報は視床で中継されて大脳皮質に送られるが、視床上部にある視床室傍核は大脳皮質とのつながりは少ない。視床室傍核は、気分に関わる神経伝達物質であるセロトニンを放出する神経細胞や、ストレス反応の起点となる神経細胞(視床下部CRHニューロン)、1日周期の生理的な変動である日内リズムの中核(視交叉上核)などから、情報を受け取る。そして、恐怖に関わる扁桃核や報酬に関わる側坐核に情報を送っている。

「双極性障害は、躁状態とうつ状態という正反対の気分の変動を繰り返す不思議な病気です。脳には気分が上がり過ぎたときには抑え、下がり過ぎたときに支える、気分を安定させる仕組みがあり、その機能に不全が起きると双極性障害



加藤忠史チームリーダー（前列）と、後列左から、高田 篤 研究員、笠原和起 副チームリーダー、加藤智朗 研究員。

撮影：STUDIO CAC

関連情報

- 2015年10月20日プレスリリース
自発的なうつ状態を繰り返す初めてのモデルマウス
- 2006年4月18日プレスリリース
躁うつ病（双極性障害）にミトコンドリア機能障害が関連
- 双極性障害研究ネットワーク（BDRNJ）
<http://bipolar.umin.jp>
- 『理研ニュース』2006年10月号（研究最前線）

が発症するという仮説を私は立てていません。視床室傍核は、うつ病や双極性障害との関連が指摘されてきたさまざまな脳部位と連絡しており、“気分安定神経系”であってもおかしくないと思います」

では、視床室傍核の機能不全とうつ状態は関係しているのか。BSIの利根川進センター長たちが開発した脳の特定の部位でだけ破傷風毒素を発現できる技術を利用して、加藤智朗 研究員が視床室傍核だけで機能不全を起こしたマウスを作製し、半年間、行動を観察した。すると、変異 *Polg1* マウスと同様のうつ状態が現れた。「これで視床室傍核の機能不全とうつ状態に因果関係があることが証明できました」

■ ミトコンドリア仮説を超えて、最終共通経路を突き止める

「実は、ヒトの視床室傍核が視床上部の中のどの位置にあるのか、はっきり分かっていません。ミトコンドリア病でうつ状態の症状があった日本人の患者さんの死後の脳を調べたところ、視床室傍核があると考えられる領域においてミトコンドリア機能障害を持つ細胞が蓄積していました。今後は、ヒトの視床室傍核を同定し、多くのうつ病や双極性障害の患者さんの脳で視床室傍核に機能不全が起きているかどうかを調べる予定です」

視床室傍核の機能不全は、ミトコンドリア機能障害以外のさまざまな原因によっても起き得る。また、気分を安定させる仕組みを担う脳部位が視床室傍核だけとは限らず、そこを含む複数の脳部

位から成る神経回路網がその機能を担っている可能性もある。

例えば加藤TLたちは、遺伝情報が同一である一卵性双生児で双極性障害を発症した人と発症していない人に協力を仰ぎ、遺伝子の発現しやすさなどに関係するDNAの修飾状態（DNAメチル化）を比較した。その結果、双極性障害がセロトニンに関わるタンパク質（セロトニントランスポーター）の遺伝子と関係しているらしいことを明らかにした。

「双極性障害の発症の発端は患者さんによってさまざまでも、最終的には特定の神経回路の不全により、躁状態とうつ状態を繰り返すという症状が現れると考えられます。そのような双極性障害の最終共通経路を突き止めたいと思います」

加藤TLたちを含め、世界のさまざまな研究グループによって、双極性障害の原因遺伝子を網羅的に探す研究が進められてきた。それにより、カルシウムイオンによる情報伝達に関わる遺伝子などが見つけてきた（図3）。「しかし、いずれの遺伝子も、その変異により双極性障害の発症リスクをごくわずかに高めるだけです」

例えばアルツハイマー病では、発症者が多い家系の人たちを調べることで、高い確率で発症する原因遺伝子が見つかった。「そのような家族性アルツハイマー病の患者さんの割合はわずかですが、その原因遺伝子を糸口にして、アルツハイマー病の発症メカニズムの研究が大きく進みました」

双極性障害でも、ほとんどの患者さんで家族に双極性障害の人はいないが、

まれに発症が多い家系がある。「その家系を調べる研究が長年行われてきましたが、明確な原因遺伝子は見つかっていません」

自閉症や統合失調症も原因が未解明の脳の病気だが、この5年ほどで発症に強く関連する遺伝子変異が、ついに見つかり始めた。「その遺伝子変異はデノボ (de novo) 変異と呼ばれ、両親に変異はなく、子だけに現れる突然変異です。遺伝情報を高速で読み取る次世代シーケンサーの登場により、発症していない両親と患者さん本人の遺伝子を比較することにより、デノボ変異を見つけることが初めて可能になったのです」

加藤TLたちは、双極性障害の患者さんのデノボ変異を探る研究を始めている。「現在までに、100組近くの人たちにご協力を頂きました。しかしまだ数が足りません。双極性障害研究ネットワーク (BDRNJ) をつくり、ニュースレターを配信して、さらに参加者を募集しています（関連情報）。世界中で2,000組ほどのデータが集まれば、双極性障害の発症に強く関連するデノボ変異は必ず見つかりと期待しています」

明確な原因遺伝子分かれば、その変異をマウスに導入して、双極性障害の新しいモデルマウスを作製することができる。そして、変異 *Polg1* マウスと比較することで、双極性障害の最終共通経路が見えてくるだろう。「最終共通経路が分かれば、そこをターゲットにすることで、確実な診断法や画期的な新薬を開発することが可能になるはずですよ」

（取材・執筆：立山 晃/フォトンクリエイト）