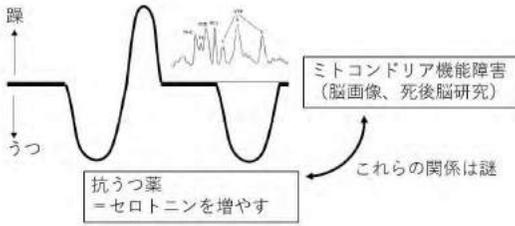


ここまでわかった 双極性障害(躁うつ病) (最新研究編)

1. 双極性障害(躁うつ病)とは

双極性障害は、躁状態・うつ状態を繰り返す、以前は躁うつ病と呼ばれていた精神疾患です。抗うつ薬が脳内のセロトニン神経伝達を強めることなどから、**セロトニン神経伝達の変化**が発症に関わると考えられます。一方、加藤チームリーダーらは、MRI装置を用いた双極性障害患者の脳の生化学的測定や死後脳の分析から、**ミトコンドリア機能障害**がその病態に関わることを示してきました。しかし、ミトコンドリア機能障害とセロトニン神経伝達の変化の関係は不明でした。



2. 遺伝学

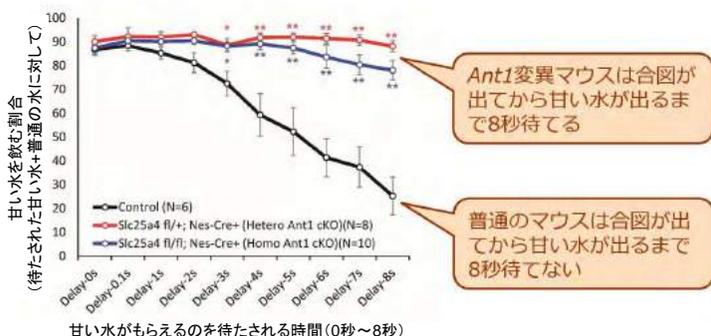
私たちは、ANT1という遺伝子の変異によって、双極性障害を伴うミトコンドリア病が引き起こされている家系の報告に着目し、双極性障害患者さんで、ミトコンドリア病の原因となる遺伝子(ANT1)の変異を持つ患者を探したところ、304名のうち2名が、健常者ではほとんどみられない、ANT1の機能を失う変異を持っていることが分かりました。



3. 動物モデルの行動変化

そこで、脳のみでAnt1遺伝子の機能が失われるAnt1変異マウスを作製しました。このマウスの脳では、ミトコンドリアがカルシウムイオン(Ca²⁺)を保持しにくくなるという機能変化を示しました。次に、Ant1変異マウスの行動を解析しました。8秒待たないと報酬(甘い水)がもらえない状況にすると、普通のマウスは待たなくなりますが、変異マウスは8秒後の報酬でも待ち続けるという変化がみられ、遅延報酬割引(将来得られる報酬は、今すぐ得られる報酬よりも低く見積られること)という心の働きがあまり働かなくなっていることが分かりました。

このような変化はセロトニン神経の活動を活性化させたマウスでも観察されていることから、Ant1変異マウスにおいてセロトニン機能が変化していることが疑われました。

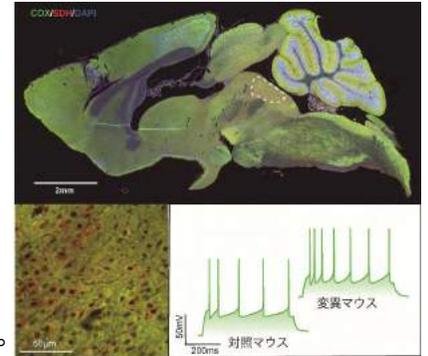


4. セロトニンとの関係

さらに、Ant1変異マウスの脳内で、ミトコンドリアDNAから作られる蛋白質が減っているところを探しました。その結果、縫線核(ほうせんかく)という、セロトニン神経細胞がまとまって存在する部位で、加齢につれてミトコンドリアDNA由来のタンパク質が減少していることを見いだしました。

このマウスで脳内のセロトニン代謝を調べたところ、セロトニンの代謝が亢進していることが分かりました。

さらに、このマウスの縫線核のセロトニン神経細胞の性質を電気生理学的に調べたところ、神経細胞が活動しやすくなっていることが分かりました。



5. まとめ

以上のことは、双極性障害のリスクとなるミトコンドリア関連遺伝子変異があると、ミトコンドリア機能障害が起きやすい脳部位にあるセロトニン神経細胞内のカルシウムイオンの制御に変調を来し、セロトニン神経細胞が活動しやすくなった結果、セロトニンが過剰に分泌されることが、双極性障害の病態に関与している可能性を示しています。

iPS細胞の研究では、双極性障害患者由来の細胞から分化した神経細胞は、ミトコンドリア機能の変化に伴って、過剰に活動しやすくなっていることが報告されています。

今回の成果は、具体的に双極性障害患者の脳内のどの神経細胞が過活動になっているのかについて、手がかりを与えるものであり、双極性障害の新しい診断法・治療法の開発にも貢献すると期待できます。

(Kato TM, Kubota-Sakashita M, Fujimori-Tonou N, et al. Ant1 mutant mice bridge the mitochondrial and serotonergic dysfunctions in bipolar disorder, *Molecular Psychiatry* 2018)

双極性障害の病態メカニズム仮説

