

ここまでわかったそううつ病（動物モデル編）

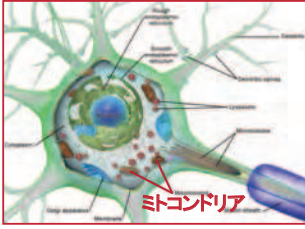
1. ミトコンドリア機能障害仮説

脳画像や死後脳の研究から、そううつ病の患者さんの一部にはミトコンドリアの調子が悪い人がいることがわかってきました。

また、ミトコンドリアの調子が悪いために病院にかかっていたミトコンドリア病の患者を調べると、そううつ病やうつ病などの気分障害にかかっている人が多いことがわかってきました。

ミトコンドリアとは？

神経細胞を含むほとんどすべての細胞内に存在し、エネルギーを作り出したり、カルシウムの調節をしたりしています。



ミトコンドリアの調子が悪くなるマウスを作製したら、気分障害になるだろうか？

4. うつ病の診断基準で変異マウスの症状を評価

人間の病気と同じ診断基準 (DSM-5とされる) でこの変異マウスを調べました。なぜなら、その診断基準がそううつ病やうつ病の定義だからです。その結果...

A. 次の症状のうち5つ以上が毎日・2週間続く

(1) または (2) は必須

変異マウスは行動量低下期に...

~~△(1) 抑うつ気分~~

(2) 興味や喜びを感じない

報酬系が活性化する輪回しが低下

(3) 食欲や体重の減少または増加

食餌量が増え、体重が増加

(4) 不眠または過眠

過眠、ただし明期にはむしろ不眠

(5) 精神運動性の焦燥または制止

ゆっくりと輪回し行動をする

(6) 疲れやすい、または気力の減退

トレッドミルで走るのを早く止める

~~△(7) 自責感、または無価値感~~

明らかな違いなし

(8) 思考力や集中力の低下、または決断困難

~~△(9) 希死念慮~~

B. 社会的機能が障害されている

養育行動が低下

DSM-5診断基準では、この変異マウスは「大うつ病性障害 (うつ病) 反復型」。

他にわかったこと... ・エピソード中にはストレスホルモンが増える

・抗うつ薬の投与がエピソードの予防する

・気分安定薬の投与を急に止めるとエピソードが出現する

この変異マウスは脳のどこが特に異常なのだろうか？

2. 神経細胞のみに異常なミトコンドリアDNAが蓄積する遺伝子改変マウス



遺伝子工学の技術を駆使し、神経細胞でのみミトコンドリアの調子が悪くなる変異マウスを作製しました。

ミトコンドリアDNAとは？

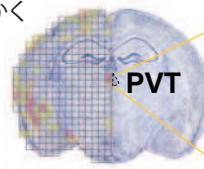
ミトコンドリアが持っている短い環状のDNAで、これに変異や欠失が存在すると、ミトコンドリアの機能が低下します。そううつ病の患者さんの脳から欠失したミトコンドリアDNAが検出されることがあります。

この変異マウスが、そうやうつになるのだろうか？

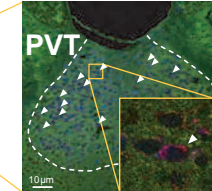
どのように調べれば良いだろうか？

5. 視床室傍核 (PVT) に顕著な異常

脳切片を細かく切り分けて異常なミトコンドリアDNAを網羅的に定量。



MTCO1/SDHA/Calretinin の3重染色

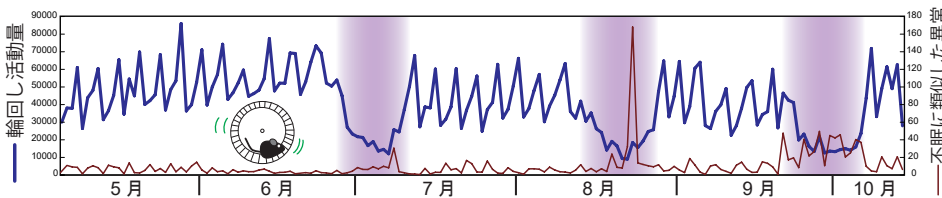


ミトコンドリアの機能障害を持つ神経がPVTに見られました。(矢頭で示した赤い細胞)

患者さんのPVTにも異常なミトコンドリアが多いだろうか？

3. 半年間ずっと行動量を測定してみた

マウスのそうやうつの時間スケールがどれほどなのか誰もわかりません。そこで、異常なミトコンドリアDNAが脳に蓄積し始めてから、老いて行動量が減少し始めるまでの約半年間、輪回し行動量をずっと測定しました。



半年間に約1回、行動量が減少する期間 (エピソード) があり、2~3週間続きました。エピソード中は、不眠に類似した異常が現れました。

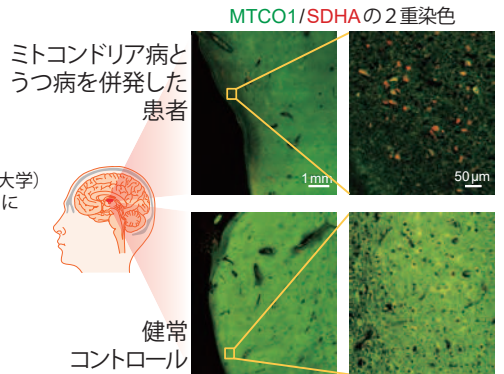
このエピソード中、変異マウスはうつ状態なのだろうか？

どのように調べれば良いだろうか？

6. 患者さんの視床室傍部にもミトコンドリア機能障害

死後脳の PVT に相当する脳領域を調べたところ、ミトコンドリアの機能障害を持つ細胞 (右写真の赤い細胞) が見られました。

死後脳サンプルは、柿田明美先生 (新潟大学) および金田大太先生 (大阪赤十字病院) に提供して頂きました。



・神経のミトコンドリアの調子が悪くなる変異マウスは、診断基準を満たすうつ病の動物モデルだと考えられます。
・視床室傍核を含む神経回路が気分障害に関わっている可能性が考えられました。