

## 総 説

### うつ病の脳科学

上 野 修 一

徳島大学大学院ヘルスパイオサイエンス研究部情報統合医学講座精神医学分野

(平成17年3月29日受付)

(平成17年4月1日受理)

#### はじめに

うつ病は、抑うつ気分、興味と喜びの消失および易疲労性など精神症状に加え、睡眠障害や食欲不振などの身体症状を伴う精神障害の代表であるが、その頻度は極めて高く、生涯罹患率10%以上、有病率は2から5%である。日本の自殺者は年間3万人を超え、2004年は約3万4千人と増加傾向にあり大きな社会問題となっているが、自殺者の約半数はうつ病に罹っていたと考えられる。このように、うつ病は、ますます注目されている病気で、世界保健機構(WHO)では、2020年には虚血性心疾患に次いで2番目に重要となる疾患であると警告している。幸いなことに、うつ病の病因は不明ではあるものの、精神医学の進歩により、治療さえすれば、多くは回復可能となってきた。しかしながら、うつ病の診断は熟練した精神科医が臨床的に判断するしかなく、プライマリーケア医では、適切な判断ができず見逃されてしまうことが多いのが実情である。また、うつ病の程度や治療効果について判断の材料となる臨床的な指標はない。今回、われわれが、うつ病の病因の究明、症状の把握や程度を調べるために行っている研究を紹介し、うつ病の脳科学について概説したい。

#### うつ病とセロトントランスポーター遺伝子

これまで行われてきた臨床遺伝学的研究に基づき、うつ病は遺伝因子および環境因子の双方が関係する多因子疾患であることがわかっている。そのなかでも薬理学的な機序から、セロトントランスポーター遺伝子が注目されている。セロトントランスポーターは、シナプス間隙に放出されたセロトニンを回収し、シナプス伝達を終了させ、セロトニンの再利用や分解に関わる重要な機能性タンパク質である(図1)。抗うつ薬、なかでも選

択的セロトニン再取り込み阻害薬(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)は、前シナプス神経細胞に存在するセロトントランスポーターにのみ結合し、セロトントランスポーターを阻害することにより、シナプス間隙のセロトニン量を増加させる。SSRIは、数週間にわたるシナプスでの継続的なセロトニンを増加させることにより、シナプスでのレセプターなどの遺伝子発現を変化させ、うつ病を改善させると考えられている。セロトントランスポーターの発現の変化はシナプスでの伝達に直接関与するため、セロトントランスポーター遺伝子発現を調節する因子は、うつ病と直接関係すると予想される。ヒトでは、セロトントランスポーター遺伝子は、17番染色体長腕11 2 12の座位にあるが、プロモーターの5'上流に約20塩基の繰り返し配列が存在し、16回繰り返しを持つlong type(L型)と14回繰り返しを持つshort type(S型)の2種類の多型が報告され、セロトントランスポーター遺伝子の発現量を調節する機能性多型であることが示された<sup>1)</sup>。そして、この2種類のセロトントランスポーター遺伝子多型と性格傾向、うつ病のかかりやすさや薬物効果が関連することが世界中の研究室から多く報告されている<sup>2)</sup>。われわれは、この発現調節に関与する多型はL型とS型の2種類だけでなく、14種類以上存在することを報告し<sup>3)</sup>、その活性の差をセロトニン系培養細胞で確認するなどセロトントランスポーター遺伝子多型について検討してきた<sup>4)</sup>。しかしながら、セロトントランスポーター遺伝子は、中枢神経系のみでなく、末梢血白血球中でも発現し、白血球での発現は、中枢神経と同じ調節機構によって制御されているため<sup>5)</sup>、われわれは、末梢血でのセロトントランスポーター遺伝子の発現を調べることで、中枢神経での発現量が予測でき、精神症状の指標となるのではないかと考えた。書面を用いて同意を取ったうつ病患者で、治療開始前、治療開始後に採血し、性、年齢を一致

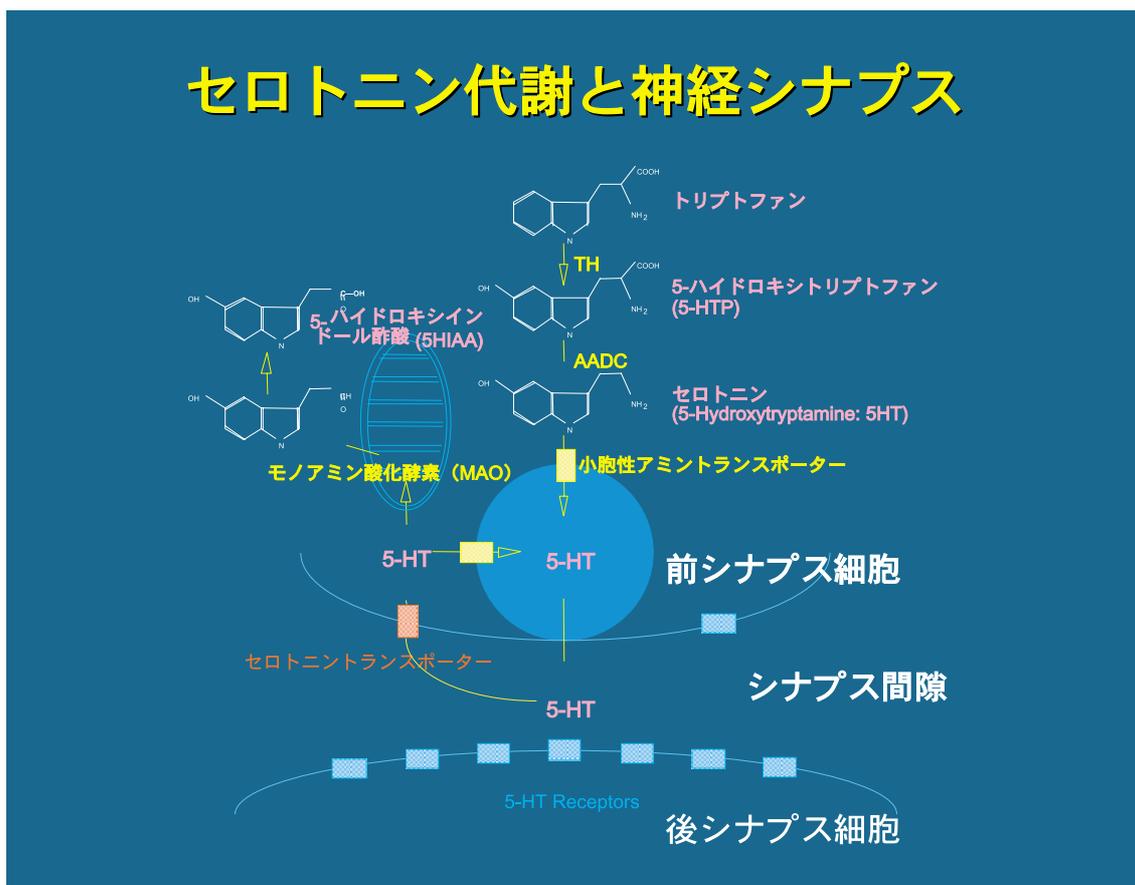


図1 セロトニン神経系 セロトニンは、必須アミノ酸トリプトファンを前駆体として合成され、シナプス小胞に貯えられる。神経刺激によりシナプス間隙に放出されたセロトニンはセロトニントランスポーターにより再取り込みされ、再利用されるか、分解され5-ハイドロキシインドール酢酸となり、その役目を終える。SSRIは、セロトニントランスポーターにのみ結合しその阻害を行う物質である。

させた健康対照群と遺伝子発現量を比較し解析した。セロトニントランスポーターの転写産物 mRNA の定量には、real time PCR 法を用いた。末梢血白血球でのセロトニントランスポーター遺伝子転写産物 mRNA は、うつ病患者群では、健康対照群と比較して、治療開始前には増加しており、抗うつ薬による治療後には健康対象者と同じレベルに低下することを見出した（伊賀ほか、投稿中）。このセロトニントランスポーター遺伝子発現量の変化は、遺伝子の機能性多型とも無関係であることを確認している。また、予備的な段階ではあるものの、末梢血白血球でのセロトニントランスポーター遺伝子の発現量を測定することが、うつ病の状態像の把握や治療効果、再発を予想できる指標となると考えている。

#### DNA チップを用いたうつ病の解析

うつ病に限らず、「ありふれた病気 common disease」

は、単一の遺伝子ですべてが説明できるわけではなく、疾病理解のためには、多くの遺伝子群や環境因との関連を調べる必要がある。うつ病でも、病態像の解明のために、特定の遺伝子に注目した解析に加え、うつ病に関わる可能性のある多数の遺伝子発現変化を総合的に調べることで状態像の理解が進むものと思われる。中枢神経系で起こる遺伝子発現変化を、直接、脳で調べることはできないが、うつ病では、精神症状に加え、必ず不眠、食思不振、口渇や頭重感、腰痛などの自律神経症状等の身体症状を伴うことから、中枢神経系のみならず全身性の変化を確認することによって、うつ病の病態に迫りうると思われる。これまでうつ病に視床下部 - 下垂体 - 副腎皮質系 (hypothalamus-pituitary-adrenal gland, HPA) が関与することが予想され、HPA 系に注目した研究が行われてきている<sup>6)</sup>。実際、HPA 系の反応を見るデキサメサゾン抑制試験やさらに視床下部を加えたデキサメサゾン - CRH 抑制試験は、現在用いる唯一のうつ病の臨

床検査として用いられているが、感度、特異度に問題がある点や患者への負担から、診断法のひとつとしては不十分である。われわれは、うつ病の状態像を把握するために、末梢血白血球で発現する遺伝子変化をまとめてDNAチップで解析し、うつ病治療前、治療後で比較検討することにより、特異的な変化を確認できるのではないかと考え、遺伝子発現の変化についての情報を集積しつつある。この研究は、当教室の大森哲郎、ストレス制御医学の六反一仁、日立製作所ライフサイエンス推進事業部の三者が中心となり現在、進行中である。

### うつ病と画像研究

うつ病は、治療により完全に回復することから機能的な精神障害とされ、中枢神経系での非可逆的な変化はないと考えられてきた。しかしながら、近年の画像研究の進歩に伴い、うつ病に罹患する事により脳の形態上の変化が起こることが報告されている。Shelineらは、うつ病患者のMRI所見から、健康対照群と比較して海馬が萎縮していること、また、罹病期間が長くなるにつれ、海馬の大きさが有意に減少することを報告した<sup>7)</sup>。また、Frodلらは、すでに初発のうつ病患者での海馬の減少傾向を報告している<sup>8)</sup>。徳島大学病院放射線部では、MRスペクトロスコピーによって脳内の物質を検出する方法を開発しており、非侵襲的に生体脳を用いて神経細胞の指標であるN-アセチルアスパラギン酸や神経伝達物質に関わる代謝産物量の測定が行える。この手法を用い、うつ病での形態画像変化の確認に加え、脳内の神経代謝産物を測定することにより直接うつ病の脳変化を検討中である。

一方、PETを用いた研究では、前部帯状回において、うつ状態の時には代謝が低下しており、寛解すると改善し元に戻ることが報告されている<sup>9)</sup>。近赤外線スペクトロスコピーは、近赤外線が皮膚や骨を通り抜け、大脳皮質に到達する性質に注目した解析装置で、課題実行中の脳内での血流変化を時間解像度高く調べることができる。そのため、放射能などの侵襲を与えることなく前頭葉などの高次脳機能を測定することができる。この近赤外線スペクトロスコピーを用い、うつ病での状態像に応じた認知機能変化を解析する試みを始めている。

### うつ病と女性ホルモン

女性では男性に比較してうつ病の発症率は約2倍と高いことがわかっており、女性ホルモンとうつ病との関連が想定されている。特に黄体期の最後の週にいらいらや不安を呈し、月経が始まると消失する月経前症候群 (premenstrual syndrome, PMS)、黄体期の後半に、著しい抑うつ気分や不安、緊張、怒り、倦怠感などがみられ、月経後1週間はみられない、より重篤な月経前不快気分障害 (premenstrual dysphoric disorder, PMDD) は、月経に直接関連した精神障害である<sup>10)</sup>。成年健康女性を対象として性周期と心理状態の変化を調べるために、血中のホルモン濃度の変化と同時に、簡便な心理検査である病院不安抑うつ尺度 (hospital anxiety depression scale, HADS) を行い、月経期、排卵期、黄体期、月経前期の精神症状の有無を検討した。解析対象者が少ないものの、排卵期、月経前期でやや抑うつ傾向を示す (図2)。今後は、PMSやPMDDの症例で解析し、遺伝子

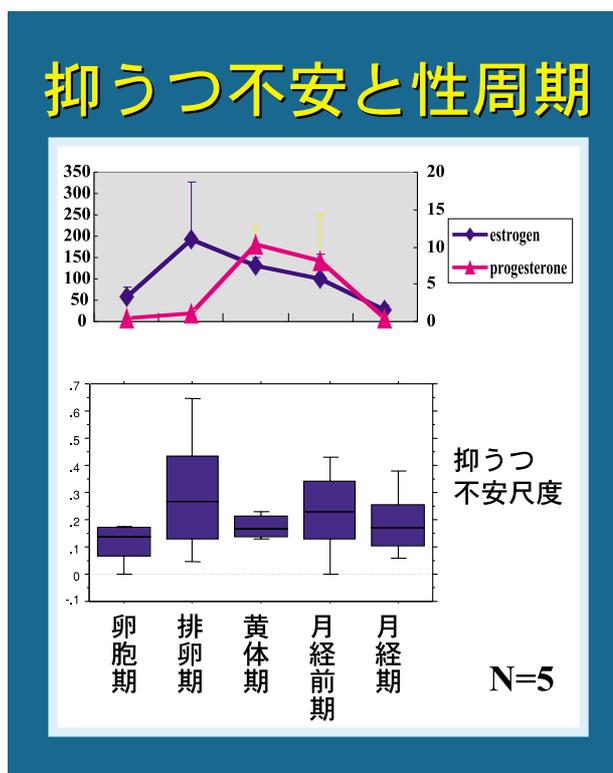


図2 正常性周期と抑うつ不安尺度 5名の成人健康女性の性周期変化とhospital anxiety depression scale (HADS) 総点の変化を示す(±S.D.)。上の図は、性周期によるホルモンの変化を、縦軸(右): progesterone濃度(ng/ml)、縦軸(左): estradiol濃度(pg/ml)で示したものを、下の図の縦軸は、HADSを比較しやすいように各人点数の合計を1とおいて再計算したものを。

発現変化や画像研究と組み合わせることを予定している。これらの研究に加え、女性ホルモンの退行によって起こる更年期障害とうつ病との関係についても、産婦人科の協力を得て進行中である。

### うつ病とパーキンソン病

パーキンソン病は、静止時震戦、固縮、無動、姿勢反射障害を4徴とする神経変性疾患であり、中脳黒質緻密層から線条体に向けて投射するドパミン細胞の減少により起こるとされるが、約半数においてうつ症状を示す<sup>11)</sup>。薬物療法でコントロール不良なパーキンソン病に対して外科療法が行われるが、1995年に開発された深部脳刺激法（deep brain stimulation, DBS）は、ルイ体の神経細胞を電気刺激することにより、その機能を抑制し、症状を改善する方法で、パーキンソン病の予後を著しく改善した<sup>12)</sup>。われわれは、脳外科医の協力を得て、パーキンソン病の治療のためDBSを受ける方の治療前後でうつや不安の検討を行っている。その結果、うつ病と診断できるまでの強い抑うつ症状はないものの、手術後には抑うつ尺度が有意に改善している事を確認している。

おわりに

最近の遺伝学的研究、画像研究の進歩に伴い、うつ病の理解は格段に進みつつある。また、ホルモンや器質的脳疾患を解析することにより、これまでわかっていないうつ病の病態像に近づける可能性がある。われわれは、うつ病を理解し、原因の解明、状態像を把握するために、多角的に検討を行っている（図3）。ひとつずつ事実を積み重ねることにより、将来、研究成果を臨床に還元したい。

謝 辞

研究に参加してくださった患者様およびご協力いただいたご家族に感謝します。本総説で紹介した研究は、徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部神経情報医学部門情報統合医学講座精神医学分野および脳外科学分野、プロテオミクス医科学部門生体制御医学講座ストレス制御医学分野、再生修復医歯学部門生体防御腫瘍医学講座病態放射線医学分野、発達予防医歯学部門発生発達医学講座女性医学分野、保健学科放射線技術科学診療放



図3 うつ病の解析のための研究の模式図（<http://www.gemedical.co.jp/>、日立メディコホームページを一部改変追加）

射線技術学講座，医療技術短期大学部専攻科助産学特別専攻，鳴門健康保険病院脳神経外科，日立製作所ライフサイエンス推進事業部の協力のもと行われた。また，今回の研究は，文部科学省科学技術振興調整費，文部科学省21世紀 COE プログラム「ストレス制御をめざす栄養科学」，厚生労働科学研究「こころの健康科学研究」事業，科学技術振興機構「脳科学と教育」事業によって補助を受けている。

## 文 献

- 1 . Heils, A., Teufel, A., Petri, S., Stober, G., *et al.* : Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J. Neurochem.*, 66 : 2621 2624 ,1996
- 2 . Ueno, S., Yamauchi, K., Iga, J., Nakamura, M., *et al.* : Serotonin transporter gene in relation to psychiatric disorders. *Recent Research Developments in Dynamical Genetics*. pp185 197 Transworld Research Network, 2004
- 3 . Nakamura, M., Ueno, S., Sano, A. and Tanabe, H. : The human serotonin transporter gene linked polymorphism( 5 HTTLPR )shows ten novel allelic variants. *Mol. Psychiat.*, 5 : 32 38 2000
- 4 . Sakai, K., Nakamura, M., Ueno, S., Sano, A., *et al.* : The silencer activity of the novel human serotonin transporter linked polymorphic regions. *Neurosci. Lett.*, 327 : 13 16 2002
- 5 . Lesch, KP., Balling, U., Gross, J., Strauss, K., *et al.* : Organization of the human serotonin transporter gene. *J. Neural Transm. Gen. Sect.*, 95 : 157 162 , 1994
- 6 . Binder, EB., Salyakina, D., Lichtner, P., Wochnik, GM., *et al.* : Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nature Genet.*, 36 : 1319 1325 2004
- 7 . Sheline, YI., Sanghavi, M., Mintun, MA., and Gado, MH.: Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J. Neurosci.*, 19 : 5034 ,1999
- 8 . Frodl, T., Meisenzahl, EM., Zetzsche, T., Born, C., *et al.*: Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am. J. Psychiat.*, 159 : 1112 2002
- 9 . Mayberg, H., Depression, II : localization of pathophysiology. *Am. J. Psychiat.*, 159 : 1979 2002
- 10 . The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth edition( DSM-IV )
- 11 . McDonald, WM., Richard, IH., DeLong, MR. : Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biol. Psychiatry.*, 54 : 363 375 2003
- 12 . Limousin, P., Pollak, P., Benazzouz, A., Hoffmann, D., *et al.* : Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet.*, 345 : 91 95 ,1995

## *Brain sciences for the understanding of depression*

*Shu-ichi Ueno*

*Department of Psychiatry, Course of Integrated Brain Sciences, Medical Informatic, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Depression is a very popular mental disorder that affects about 10% of population throughout life and its prevalence is around 2 to 5%. More than 30,000 people died by suicide per year in Japan and about half of suicides were estimated to be suffered from depression. Although depression is treatable by pharmacotherapy, the diagnosis of depression is still difficult for primary care doctor because there is no reliable marker. We are now trying to find a new marker for depression with molecular biology and brain imaging study. We are also analyzing the mood changes during menstruation cycles and between pre and post operation of deep brain stimulation for Parkinson's disease patients. In this article, I review the strategy for understanding of depression in our department with brain sciences.

Key words : depression, serotonin transporter, DNA chip, magnetic resonance spectroscopy, near infrared spectroscopy, sex hormone, Parkinson's disease