

平成 22 年 6 月 4 日現在

研究種目：基盤研究（B）
研究期間：2007～2009
課題番号：19390306
研究課題名（和文） 双極性障害における脳内報酬回路の機能障害の解明：基礎的および臨床的研究の統合
研究課題名（英文） Disorder of reward circuit in bipolar disorders: integration of basic and clinical investigation
研究代表者 神庭重信（KANBA SHIGENOBU） 九州大学・大学院医学研究院・教授 研究者番号：50195187

## 研究成果の概要（和文）：

双極性障害では、統合失調症と類似した、聴覚誘発電位およびミスマッチ陰性電位の異常が見いだされたが、その程度は軽く、健常者との間に優位さは無い。したがって、統合失調症と双極性障害の鑑別に応用することができると思われた。双極性障害では、セロトニントランスポーターの遺伝子多型と関連していた。動物にストレスを負荷すると、脳内で、視床下部や報酬系、前頭葉を巻き込んだ神経回路が賦活された。このことは免疫負荷した場合も同様であった。

## 研究成果の概要（英文）：

Auditory evoked potential and mismatch negativity are less impaired in bipolar disorder as compared with schizophrenia. However, impairment was not statistically significant from healthy volunteers. These markers may differential bipolar disorder from schizophrenia. In addition, polymorphism of serotonin transporter genes is associated with bipolar disorder. In animal study, when given stress; psychological or immunological, particular circuits are stimulated including hypothalamus, frontal cortex, and limbic reward system regardless the kinds of stimuli.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
2008年度	4,400,000	1,320,000	5,720,000
2009年度	4,400,000	1,320,000	5,720,000
年度			
年度			
総計	12,900,000	3,870,000	16,770,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：精神神経科学

キーワード：精神薬理学、双極性障害

## 1. 研究開始当初の背景

双極性障害は、10代後半から20代に発症し、慢性に経過し、社会機能の著しい障害をきたしやすい疾患である。しかも有病率は3%に近く、かつて考えられていた以上に頻度が高い上に、自殺率はうつ病を上回ることが指摘されている。双極性障害は統合失調症と並ぶ二大内因性精神疾患であるにもかかわらず、その研究は意外なほどに遅れている。うつ病や統合失調症ではモデル動物が作成され研究が発展しているが、双極性障害では動物モデルといえるものが無いに等しい状況も背景にある。これらの結果、責任神経回路や神経伝達機能の障害など、基本的な病態の多くが未知である。

双極性障害の治療には気分安定薬が用いられるが、その効果は対症療法的であり、その作用機序は明確にされていない。一方で躁病相はドパミン遮断薬（抗精神病薬）により、またうつ病相は抗うつ薬により改善する。したがって薬理作用から双極性障害の病態の理解が深まると思われる。さらに双極性障害の臨床症状を見てみると、目的志向行動、食欲、性欲などへの影響が認められることより、脳内報酬システムの障害が示唆される。

## 2. 研究の目的

本研究でめざしていることは、患者およびモデルマウスの解析を通じて、双極性障害における報酬性行動と関連するドパミン系、セロトニン系およびグルタミン酸系機能を明らかにすることである。具体的には、

1) ドパミン神経系に關与する遺伝子群およ

びその下流に位置する遺伝子群を双極性障害患者で解析する。

2) 双極性障害患者の脳内グルタミン酸系機能を MEG 脳画像研究（ガンマ振動）、ミスマッチ陰性電位により明らかにする。

3) ストレス応答に關与する神経回路を cFos などのマーカーを用いて同定する。

## 3. 研究の方法

1) MEG 脳画像研究（P50m）ミスマッチ陰性電位

すでに報告した方法（5. 論文参照）で、安静側臥位にて、聴覚刺激に対する誘発磁気反応を37チャンネルの脳磁界計測装置により測定する。クリック音及び声刺激を用いた2条件で記録を行った。

高密度128チャンネル脳波計（Electrical Geodesics, Inc., Net Station System 200）を用いて聴覚MMNを測定した。これらの電位は、皮質グルタミン酸系神経機能と密接に關係している。

2) 分子遺伝学的解析

双極性障害患者と健常対象群において、ドパミン関連遺伝子、セロトニン関連遺伝子の SNP 解析を行う。手法としては、遺伝子チップを用い、HAPMAP、我々の研究室のデータの解析結果に基づき、それぞれの遺伝子の LD Block（連鎖不均衡ブロック）から選択したタグ・スニップ（Tag-SNP）に関して、相関解析を行った。

統計学的解析は、単変量解析、ロジスティック回帰分析等の単変量解析、スライディング・ウィンドウ分析、クレイドグラム分析、LD（連鎖不均衡）ブロック解析等の遺伝的解析手法を用いた。

### 3) ストレス応答に関与する神経回路

免疫組織化学の手法を用いて、転写因子 c-Fos を賦活されたニューロンの指標として、FST ならびに TST の際に活性化される脳内部位について研究を進めた。C57BL/6J 系統のマウスの場合、FST (単回、6 分間) を行って 120 分後にパラフォルムアルデヒドにて灌流固定を行い、クライオスタットで標本を作製し、免疫組織化学にて c-Fos の分布を検討した。

## 4. 研究成果

### 1) MEG 脳画像研究 (P50m) ミスマッチ陰性電位

この連続言語音を用いた P50m において、双極性障害では統合失調症の感覚フィルタリング機構障害と同様の抑制障害が認められた。しかしその障害の程度において、統合失調症に比べて弱かった。なかでも精神病症状を表す双極性障害患者において、P50m の抑制が低下していた。他の縦断的な症状評価、神経心理学的検査、分子遺伝学的解析とのさらなる包括的な解析を行うことで、エンドフェノタイプとしての価値を評価して、病態解明、包括的な診断への応用が期待できる。

次に、高密度脳波計を用いて双極性障害患者の視覚ミスマッチ陰性電位を記録した。双極性障害患者はその後の陽性成分が出現せず、ここにおいても統合失調症と類似した視覚情報自動処理の障害の可能性が示唆された。

しかしながら、これらの障害は、健常者との間に優位な差がみられなかった。これらのマーカーは、統合失調症との鑑別に応用できる可能性がある。

### 2) 分子遺伝学的解析

日本人健常非罹患群 370 名、罹患群 366 名のゲノタイピングを施行した。その結果セロトニントランスポーター遺伝子 (5HTT) のゲノタイプ頻度のみで優位差が認められた ( $P=0.0002$ )。本障害に罹患する日本人は、遺伝学的には 5HTT 遺伝子の強い関与が考えられた。

### 3) ストレス応答に関与する神経回路

野生型 (WT) マウスにおいて、lipopolysaccharide (LPS) 投与に対する脳内ストレス反応を検討した。ニューロンの反応は最初期遺伝子 c-Fos の発現パターンによって調べた。LPS 1mg/kg 投与 2 時間後では、分界条床核腹内側部、視床室傍核、視床下部室傍核・視交叉上核および脳弓周囲外側野、扁桃体中心核内側部、結合腕傍核、孤束核などの部位に c-Fos が見られたが、投与 24 時間後には消失していた。Iba-1 の免疫染色によって調べたマイクログリアの分布および形態の変化は、c-Fos とは対照的に 2 時間後よりも 24 時間後のほうが顕著であり、視床下部弓状核および腹内側核、海馬、脳室周囲器官 (脳弓下器官、最後野) において明らかであった。

強制水泳ストレスでは、前頭前皮質内側部 (辺縁前皮質・辺縁下皮質)、外側中隔核 (特に尾側腹側部)、扁桃体基底外側核 (吻側内側部)、内嗅領皮質、腹側海馬台、海馬 (アンモン角・歯状回)、視床室傍核、視索前域外側核、視床下部前核、視床下部後核、水道周囲灰白質 (中間部の腹外側部および背内側部) といった領域に、c-Fos の発現が見られた。

同様の手法にて、尾懸垂ストレスが賦活する経路についても検討した。標準的な 6 分間の試験では十分な c-Fos の発現が見られなかったため、12 分間で行ったところ、一定の部

位に発現が見られた。c-Fos が発現したのは、扁桃体基底内側核、内嗅領皮質、腹側海馬台、視索前域内側核、視床下部後核、水道周囲灰白質（腹外側部）といった部位であった。

#### 5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計16件)

Hashioka S, Klegeris A, Monji A, kato T, Sawada M, McGeer PL, Kanba S. Antidepressant inhibit interferon-gamma-induced microglial production of IL-6 and nitric oxide. *Expermental Neurology* 206(1):33-42, 2007

Hashioka S, Han YH, Fujii S, Kato T, Monji A, Utsumi H, Sawada M, Nakanishi H, Kanba S. Phospholipids modulate superoxide and nitric oxide production by lipopolysaccharide and phorbol 12-myristate-13-acetate-activated microglia. *Neurochemistry International*. 50: 499-506, 2007

Kato T, Monji A, Hashioka S, Kanba S. Risperidone significantly inhibits interferon-gamma-induced microglial activation in vitro. *Schizophrenia Research* 92: 108-115, 2007.

Hashimoto K, Nakahara T, Yamada H, Hirano M, Kuroki T, Kanba S: A neurotoxic dose of methamphetamine induces gene expression of Homer 1a, but not Homer 1b or 1c, in the striatum and nucleus accumbens. *Neurochem Int*. 51(2-4):227-32, 2007

Hirano S, Hirano Y, Maekawa T, Obayashi C, Oribe N, Kuroki T, Kanba S, Onitsuka T:

Abnormal neural oscillatory activity to speech sounds in schizophrenia: a MEG study. *Journal of Neuroscience* 28: 4897-903, 2008

Takahiro Kato, Yoshito Mizoguchi, Akira Monji, Hideki Horikawa, Sadayuki Hashioka, Shigenobu Kanba. Inhibitory effects of aripiprazole on interferon- $\gamma$ -induced microglial activation via intracellular Ca<sup>2+</sup> regulation in Vitro. *Journal of Neurochemistry* 106: 815-25, 2008

Hirano Y, Onitsuka T, Kuroki T, Matsuki Y, Hirano S, Maekawa T, Kanba S: Auditory sensory gating to the human voice: A preliminary MEG study. *Psychiatry Research* 163: 260-9, 2008

Bian Q, Kato T, Monji A, Hashioka S, Mizoguchi Y, Horikawa H, Kanba S: The effect of atypical antipsychotics, perospirone, ziprasidone and quetiapine on microglial activation induced by interferon-gamma.

*Progress in Neuropsychopharmacol and Biological Psychiatry* 32: 42-8, 2008.

Hirano Y, Hirano S, Maekawa T, Obayashi C, Oribe N, Monji A, Kasai K, Kanba S, Onitsuka T: Auditory gating deficit to human voices in schizophrenia: A MEG study. *Schizophrenia Research*, 117(1):61-7, 2009

Maekawa T, Tobimatsu S, Ogata K, Onitsuka T, Kanba S: Preattentive visual change detection as reflected by the mismatch negativity (MMN)--evidence for a memory-based process. *Neuroscience Research*, 65(1):107-12, 2009

Mizoguchi Y, Monji A, Kato T, Seki Y, Gotoh L, Horikawa H, Suzuki SO, Iwaki T, Yonaha M, Hashioka S, Kanba S. Brain-derived neurotrophic factor induces sustained elevation of intracellular Ca<sup>2+</sup> in rodent microglia. *Journal of Immunology*, 183(12):7778-86, 2009

〔学会発表〕(計 14 件)

Gotoh L, Kawasaki H, Mitsuyasu H et al., Association analysis of adenosine A1 receptor and dopamine D1 receptor genes with schizophrenia in the Japanese population. American Society of Human Genetics 2007 San Diego

Monji A et al. Are atypical antipsychotics fire extinguishers in the brain? World Congress of Biological Psychiatry, 2009.5 Paris

〔図書〕(計 4 件)

鬼塚俊明、MEG 脳磁図、先端医学社、2007

〔産業財産権〕  
出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6 . 研究組織

6 . 研究組織

(1)研究代表者

神庭 重信 (KANBA SHIGENOBU)  
九州大学・大学院医学研究院・教授  
研究者番号：50195187

(2)研究分担者

中別府 雄作 (NAKABEPPU YUSAKU)  
九州大学・生体防御医学研究所・教授  
研究者番号：30180350  
H19 分担研究者 H20 連携研究者

黒木 俊秀 (KUROKI TOSHIHIDE)  
九州大学・大学院医学研究院・准教授  
研究者番号：60215093  
H19 分担研究者

川崎 弘詔 (KAWASAKI HIROAKI)  
九州大学・大学院医学研究院・准教授  
研究者番号：50224762  
H19 分担研究者 H20 連携研究者

鬼塚 俊明 (ONITSUKA TOSHIKI)  
九州大学・大学病院・講師  
研究者番号：00398059  
H19 分担研究者 H20 連携研究者

前川 敏彦 (MAEKAWA TOSHIHIKO)  
九州大学・大学病院・助教  
研究者番号：40448436  
H19 分担研究者 H20 連携研究者

本村 啓介 (MOTOMURA KEISUKE)  
九州大学・大学病院・助教  
研究者番号：60432944  
H19 分担研究者 H20 連携研究者

(3)連携研究者

中別府 雄作 (NAKABEPPU YUSAKU)  
九州大学・生体防御医学研究所・教授  
研究者番号：30180350  
H20

川崎 弘詔 (KAWASAKI HIROAKI)  
九州大学・大学院医学研究院・准教授  
研究者番号：50224762  
H20

鬼塚 俊明 (ONITSUKA TOSHIKI)  
九州大学・大学病院・講師  
研究者番号：00398059

H20

前川 敏彦 (MAEKAWA TOSHIHIKO)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：40448436

H20

本村 啓介 (MOTOMURA KEISUKE)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：60432944

H20