

世界の
医学・医療
を知る

MMMJ

The Mainichi Medical Journal

December 2021

12・1

Vol.17 No.6 p167-169

抜刷



宿毛湾に沈む「だるま夕日」(高知県宿毛市2020年12月)

第2回 AsCNP Lundbeck Science Award

双極性障害は身体の病気 病態を解明し可視化を目指す 加藤忠史主任教授に聞く

神経障害におけるヒスタミンの役割を研究 ツォン・チェン教授

神経精神薬理学分野でのアジア最高峰の賞 地域の研究者を後押し 池田和隆選考委員に聞く

第2回 AsCNP Lundbeck Science Award

アジア地域での神経精神薬理学において顕著な業績をあげた研究者をたたえる「AsCNP Lundbeck Science Award (ルンドベックアワード)」の第2回目の受賞者が決まった。臨床分野からは順天堂大学医学部精神医学教室の加藤忠史主任教授、基礎分野からは中国・浙江中医薬大学(杭州市)学長のツォン・チェン教授の2人が選ばれ、10月22、23日にオンラインで開催された第7回アジア神経精神薬理学会大会(AsCNP)で受賞講演が行われた。賞金5000USドルなどが贈られる。(MMJ編集長・吉川 学)

■ 双極性障害は身体の病気 病態を解明し可視化を目指す

——加藤忠史主任教授に聞く

受賞の感想は

双極性障害について30年以上研究しているが、私はまだ何もしえていない。治療法や診断法を開発したわけでもない。それだけ難しい病気といえ研究を続けている方も多くはない。患者さんの励ましが支えだった。このような状況の中で賞をいただいたので大変嬉しいし、驚いている。受賞といえば何かがあったという特定の論文と結びついているのが普通だろうが、私はそうではない。いくつかの成果を合わせて、双極性障害の原因にだいたい近づいてきたという点で評価されたのだと思う。

研究成果をやさしく教えてほしい

今から29年前、双極性障害患者の脳代謝の特徴がミトコンドリア病と似ていることを見出した。そこで、米国で研究中に、双極性障害患者の死後脳を調べ、変異ミトコンドリアDNAの蓄積を発見し、2000年にミトコンドリア機能障害仮説を提唱した。理化学研究所の精神疾患動態研究チームでは、ゲノム、死後脳、細胞モデル、動物モデルなど、ありとあらゆる方向で双極性障害の研究を進めた。この仮説に基づいて作成したモデルマウスで、反復性のうつ状態を示すことを見出した。さらに、モデルマウスの脳をマイクロメートル単位で非常に細かく切って探索した結果、視床室傍核(PVT)という部位に変異ミトコンドリアDNAが蓄積していることを突き止めた。

一方、ゲノム解析では、双極性障害のトリオ家系の分析から、シナプス、神経伝達物質放出、カルシウムイオン輸送などに関連する

遺伝子において、de novo変異(両親は持っておらず、子どもに新たに起きた突然変異)が多いことを見出した。

最も苦労した研究は

いずれの研究も苦労した。しいてあげればモデル動物として作成したマウスが、本当に反復性うつ状態を示すのかの証明に苦労し、最初の論文の後、2本目の論文を出版するまでに10年かかった。うつ病の動物モデルといえば強制水泳試験が標準だが、これでは本当にうつ状態かどうかはわからないと考えた。マウスを観察していると、輪回しをしなくなる時期があった。輪回しはマウスを飼育するケージの中では娯楽のようなものなので、この状態がうつ状態ではないかと推測した。こうした状態のマウスを集めて、このマウスがヒトのうつ病の診断基準にある9項目を満たすかどうかを検証した。9項目のうち、抑うつ、自責感、希死念慮はマウスでは調べようがないので除外し、残りの食欲、睡眠、動作がゆっくりなどの項目について、体重変化・食べる餌の量、脳波、輪回しスピードなどで評価し、子育て行動についても調べた。多くのマウスを飼育していても、輪回しをしなくなる時期のマウスは少なく、検証に長い時間がかかってしまった。

de novo変異は現在進行形の研究だ。双極性障害の患者さんと兄弟、両親にサンプルを提供してもらい分析している。しかし、患者さんの発症年齢が高いため両親は高齢で、病気を理由に親と疎遠になっているケースもあり、データの収集はなかなかかかからない。354家系という世界最大数での全エクソームシーケンス(WES)論文を出すことができた。しかし、精神疾患の研究は一直線には進まないと感じている。基礎から臨床、また基礎、そして臨床というように相互の行き来が必要だ。いろいろ組み合わせて、最終的に



コンセンサスが得られるまで研究を続けるしかない。

今後の研究は

双極性障害はPVTの病変が原因なのかを必ず明らかにしたい。まずは、ここにどのような細胞があるのかを詳しく調べている。理化学研究所に20年在籍した。これからは臨床研究だと考え、昨年4月に順天堂大学に移った。9月には、うつ病や双極性障害など気分障害の患者さんに専門医療を提供する「気分障害センター」を設立した。治療を受けているが、再発を繰り返し困っている方を2週間の入院で受け入れ、脳画像、脳波、内分泌検査、構造化面接、認知機能検査などを行い、薬の服用状況も確認して、ベストな治療の組み合わせを探る「双極性障害治療立て直し入院」を始めている。ここの特徴は、必要があれば脳神経内科と連携し、医師、看護師、臨床心理士など多職種チームで取り組むことだ。これまで40人以上が入院し、薬の組み合わせが患者さんに合っていない、診断の見直しが必要、薬

を正しく服用していない、治っていないのに復職したなどのケースがあった。医学的要因、心理的要因、社会的要因の3要因が複雑に絡み、難治になっている。治療の最適化には多角的な検討が必要だと痛感する。

目指すべきゴールは

双極性障害の原因が分かれば、患者さんへの説明もうまくできるだろう。ただ、私の説はまだ仮説に過ぎない。世界の研究者が認めるような病態理解が得られたとき、双極性障害はある程度解明できたといえる。双極性障害を含め主要な精神疾患は心の病気と思われているが、心の悩みではない。身体の病気であるということを知ってほしい。それには病態が理解され可視化できることが必要だろう。当初は、全く新しい作用の薬をつくらなければならないと考えていたが、既存の薬も病態に作用しており効果もある。ベストな組み合わせを見つけ、副作用を少なくする。さらに地に足がついた研究を進めていきたい。

■ 神経障害におけるヒスタミンの役割を研究

——ツォン・チェン教授

ツォン・チェン教授はオンライン受賞講演で、「ヒスタミンとヒスタミン受容体の神経薬理学的な役割」と題して話した。概要は以下の通り。

脳梗塞時の神経傷害発生に、グリア細胞や神経細胞にあるヒスタミン受容体はどのように関与しているのか。梗塞急性期では、ヒスタミンが脳梗塞後の神経傷害から神経を守る役割を果たしていた。さらに、前シナプスにあるH3受容体はヒスタミン放出を抑制的に調節しているが、H3受容体拮抗剤で細胞外のヒスタミン濃度を上昇させると、梗塞領域を少なくさせることがわかった。H3受容体拮抗剤は、H3受容体に結合するとCLIC4という物質を放出する。このプロセスが情報伝達を抑制し、オートファジーを活性化させる。これは新規に提案されたモデルで、脳梗塞後の神経傷害に対してH3受容体拮抗薬の効果を支持するもので、創薬につながる知見である。

グルタミン酸は主要な興奮性神経伝達物質だが、過剰になると神経細胞傷害作用を持つ。伝達終了後シナプス間隙のグルタミン酸は、星状膠細胞およびシナプス後細胞膜に存在するグルタミン酸トランスポーター(GLT-1)により細胞内に取り込まれる。私たちは、ヒスタミンがGLT-1のアップレギュレーションを起こすことを発見した。これにより、梗塞急性期でヒスタミ

ンは、H2・H3受容体を介して、神経においてはオートファジーを促し、アポトーシスは抑制される。これには星状膠細胞におけるH1受容体を介した細胞外グルタミン酸の抑制が関わっていることが示された。

一方、梗塞急性期後では、ヒスタミンはH2受容体を介し、グリア細胞による瘢痕形成を防ぎ、星状膠細胞の極性化を増すことで、梗塞巣への突起の移動を促していることがわかった。コリン作動性神経のH1受容体を除去すると、統合失調症に特徴的なプレパルス・インヒビションの抑制が起こる。ただし、ドパミン作動性、グルタミン作動性神経上のH1受容体を除去しても、統合失調症様の症状は起こらない。コリン作動性ニューロンのH1受容体の除去により、社会的引きこもりなどの陰性症状や認知機能障害が引き起こされることがわかった。現在、ヒスタミン作動性ニューロンの3D投影画像を描く技術や、ヒスタミン受容体の結晶構造を描出するなどの研究を進めている。2年後のこの大会では、さらに詳細な報告ができる予定だ。



神経精神薬理学分野でのアジア最高峰の賞 地域の研究者を後押し

——東京都医学総合研究所精神行動医学研究分野分野長
池田和隆選考委員に聞く

AsCNP ルンドベックアワード2回目の意義とは

2回目ということは1回限りの「点」での賞ではなく、「線」での賞となり支援となる。この分野で、よい研究をしたいと思う人が多くなると期待している。神経精神薬理学分野におけるアジア地域での最高峰の賞として位置づけたい。

受賞理由は

臨床分野で受賞の順天堂大の加藤忠史主任教授は、双極性障害を一貫して研究する世界的な第一人者だ。双極性障害の遺伝要因は特定されてきているが、なぜその遺伝要因で躁と鬱という対極的な症状が出るのか、抗てんかん薬は双極性障害に治療効果があるが、なぜ効くのかメカニズムはわかっていなかった。加藤主任教授は、ヒトゲノムによる遺伝学的解析、MRIなどを使った脳イメージング解析、モデル動物の作成、実際の患者への臨床など、さまざまな階層で、トランスレーショナル研究とリバーストランスレーショナル研究を繰り返し双極性障害に迫った。世界的に例がない研究手法といえる。双極性障害には、シナプス、神経伝達物質放出、カルシウムイオン輸送に関係するデノボ機能喪失変異が多いことを発見した。また、視床室傍核が双極性障害を起こす可能性のある部位であることを示した。モデル動物が開発されると、その疾患の研究は飛躍的に進む。いずれも双極性障害のメカニズム解明につながる大きな成果だ。

基礎分野の中国・浙江中医薬大学のツォン・チェン教授は、留学していた東北大学や岡山大学でヒスタミン研究に取り組んだ。ヒスタミンと統合失調症との関連を解明した業績が評価された。神経伝達物質として使われるヒスタミンにはH1、H2、H3という3つの受容

体がある。動物実験により、アセチルコリン神経細胞で特異的にH1受容体を欠損させると統合失調症の陰性症状に似た行動が見られ、グルタミン酸神経細胞で特異的にH2受容体を欠損させると陽性症状と陰性症状の両方に似た行動が見られることを突き止めた。創薬における標的分子が明らかになったので、治療薬開発につながる成果だ。

AsCNP ルンドベックアワードはどうあってほしいか

ルンドベックは欧州の製薬企業であり、AsCNP ルンドベックアワードはアジアでの研究に欧州が注目していることを示すものだ。「世界に認められる研究をしなければならない」と、アジアの研究者を励ます存在であり続けてほしい。

中枢神経系用薬開発の問題点は

現在、使われている中枢神経系用薬は、他の目的で開発された薬が効くことがわかり、転用されたものが多く、「セレンディピティ」と言われている。一方、新薬の臨床研究は世界的に、規制強化の方向にある。これ自体は極めて重要なことだが、中枢神経系用薬の開発には厳しい側面がある。多くの精神疾患はメカニズムがわかっていないため探索研究は重要なのだが、臨床研究ではよりエビデンスが重視されるようになってきた。特許制度のあり方も中枢神経系用薬の開発には不利になっている。新しい中枢神経系用薬を望んでいる患者は多い。中枢神経系用薬の開発の特殊性を、政府・規制当局に理解していただく様に働きかけていきたい。



精神医学を支援する医学情報サイト Progress in Mind Japan Resource Center

ルンドベックはデンマークに本社を置く精神・神経疾患に特化したグローバル製薬企業だ。70年以上にわたり精神・神経科学研究の最前線に立ち、すべての人が最善の状態になれることを目指し、ルンドベックの存在意義である脳の健康を回復することに、日々注力しているという。

ルンドベック・ジャパンはProgress in Mind Japan Resource Centerの運営を通じて精神・神経疾患に関する知識の普及と理解の促進に取り組んでいる。登録すると、医学系学術雑誌に掲載・発表された最新トピックス、国内外のオピニオンリーダーの知見やインタビュー、国際学会のシンポジウムやセッションのハイライトなどが閲覧できる。



<https://japan.progress.im>