

ストレスから精神疾患に迫る

九州大学大学院医学研究院

神庭 重信

はじめに

全精神疾患の生涯有病率はおよそ 40%との報告もあり、その頻度は予想外に高いといえる。「脳と心の世紀」と謳われ、世界中で精力的に脳の研究が進められる時勢とはなったが、精神疾患の原因は未だ多くの謎に満ちている。本稿では原因研究の大きな発展へとつながることを願って、精神疾患の原因を“遺伝と環境”あるいは“脆弱性と誘因”という視座から眺め、これまでの研究を整理し直しなおしてみたい。そしてここでいう環境および誘因とは、“脳機能に歪みをもたらすもの”という意味で、今回のセミナーのテーマであるストレスと言い換えることができる。すなわち、ストレスは環境あるいは誘因となって精神疾患の発症に関わるという側面を持ち、このことに焦点を当てることで、ストレスのあらたな理解が深まると思われるのである。

1. 精神疾患の発症を説明するストレス・脆弱性仮説

1) 精神疾患の生物学的構造：遺伝か環境か

疾患の成り立ちに遺伝と環境がどの程度関与しているのかの目安をつけるためによく用いられるのが双生児研究法である。この方法を用いたところ、双極性障害（躁うつ病）や統合失調症には遺伝の影響が強く及ぶことがわかった。また急性ストレス障害のような環境の影響の強い疾患もある。

一方で精神疾患は、static な要因である発症脆弱性に dynamic な要因である誘因が加わって発症に至ると考えることができる（神庭）。疾患により脆弱性の関与が大きいものと、誘因の関与が大きいものがある。統合失調症や双極性障害、内因性うつ病（メランコリー）は、素因と環境による static な脆弱性が脳に刻まれていると思われるが、ストレス性の不安障害、反応性うつ病、不眠症などは、ストレスの強度が問題で、一過性であり、ストレスの存在に大きく依存することから、static な脆弱性の量的・質的偏差は大きくないと推定される。なお、精神疾患によっては病前性格と呼ばれる、疾患に特異的な行動が指摘されているが、これらは深層において疾患脆弱性と深く関連する行動なのだろうと思う。たとえば、メランコリーになりやすいとされる執着性格、統合失調症のシゾイド性格、双極性障害の気分循環性格などがある。

遺伝子環境相関（gene-environment interaction; γ GE）の視点を持ち込むと、脆弱性と誘因とは必ずしも完全に独立した因子ではない、といえる。「発症脆弱性が発症誘因を作り出すことがある」といえることになる（図 1）。不安や責任感の強い気質に生まれついた人は、昇格や引っ越しのような、通常ではさほどのストレスとならない環境の変化の中で、極端におびえ、緊張し、過剰に適応しようとする。過剰な精神的エネルギーを必要とする

この適応は、脆弱性自体が生み出すものであり、やがては環境を、うつ病を導く発症誘因へと転化するような、破綻の危機を含むものであると考えることができる。すなわち、実際には脆弱性と誘因は、相互に浸透的な性質をもつ。

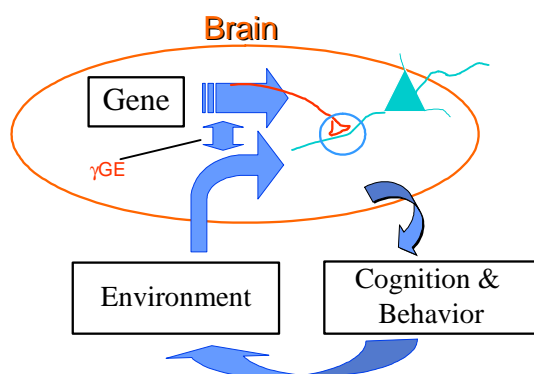


図1 遺伝子-環境相関と脳

脳の遺伝子は、環境の情報入力を受けて、脳を作り上げていく。脳は情報を出力し、その出力は環境に作用する。その結果は、ふたたび入力となって脳を変えていく。

遺伝寄与率の高い統合失調症や双極性障害では、原因遺伝子が同定できる可能性がある。分子生物学の発展と数理解析手段の進歩により、1980年代初頭に世界で初めて、メンデル遺伝形式をもつハンチントン病をはじめとする単一遺伝子疾患の原因遺伝子が同定された。その後同様の手段を用いて、統合失調症や双極性障害などで数多くの研究が進められたが、単一の遺伝子の変異として原因遺伝子が特定された精神疾患は一つもない。これまでの研究により、数多くの遺伝子（疾患関連遺伝子）が複合的に相互に作用して、しかもそれは環境の影響とも作用しながら、疾患を導くのではないかと考えられるに至った。

疾患関連遺伝子と環境との相互作用は、脳の発達初期から起こる。次節にて、脳の発達を、遺伝と環境の視点からながめ、疾患脆弱性の形成をもう少し探してみよう。

2) 脳の発達と環境 (田、平野)

(1) 環境が子の行動・脳内モノアミン・HPA系に与える影響

アカゲザルを出生早期に母親から引き離し育児室で育てると、生涯にわたって新奇なものに対する探索行動を回避し、また同一年齢のアカゲザルに対してびくびくした態度をとるようになる。この不安行動の強さに加え、極めて攻撃的、衝動的な行動が現れ、学習能力の低下に加え、生殖行動や養育行動に障害が生じることもある。

部分的に母子分離して育てられたサルは、発達後にも脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) のノルアドレナリン・レベルが低下している。この低下と自傷的な常同行動に関連があることが示唆されている。ワーキングメモリー、行動制御に関わる前頭前野のドーパミン神経の発達が障害される。神経内分泌系のストレス応答として、CRH と ACTH の脳内での増加と、それによるコルチコステロンの血中濃度の増加が起こることはよく知られた事実である。発達初期の有害状況への長時間の暴露によりコルチゾール反応が亢進すると、前頭前野皮質のドーパミン神経の発達が障害されるが、このことと前頭前野に関連する認知・行

動の障害が関係しているのかもしれない。セロトニン系に及ぶ影響に関しては、本セミナーで吉岡が詳しく扱う。

一般に出生直後は「ストレス反応減少期」といい、通常はストレスによるコルチコステロンの上昇が起きにくい時期として知られているが、母子分離ストレスによりコルチコステロンの上昇を引き起こすことができる。高グルココルチコイド血症の持続は、神経細胞の脱落、易感染性などさまざまな負の効果を個体に及ぼし、海馬では CA3 の神経細胞死を引き起こすことが知られている。またその影響を受けて、脳内でプロラクチン、成長ホルモン、インスリンといった代表的なホルモンに対する細胞の反応性の低下が起こる。

個体のもつ特定の遺伝子の特徴（多型性）と人工的に与える環境操作とが交互作用する結果、どのような神経科学的形質を現すのかが、実験動物で詳細に調べられつつある。ここでは人で明らかになった貴重な事実を以下に紹介する。

(2) 遺伝と環境の交互作用：ニュージーランド研究

古くから、うつ病関連遺伝子と環境との間に交互作用が起こることが知られている。つまり、近親者にうつ病をもつものは、ライフイベントの影響を強く受け、うつ病を発症しやすい (Kendler 1995)。同じ環境下にあっても、脆弱性につながる遺伝子群をもっているかいないかにより、個体におよぶ影響に違いが生じるのである。近年の研究ではさらに、環境（ライフイベント）の影響を受ける遺伝子が同定されている。すなわち、セロトニン・トランスポーター遺伝子（5-HTT）の多型とストレス状況因と（ライフイベント数で測定された）の交互作用がうつ病の発症に関与している可能性が、誕生後から 26 歳までの経過を観察した Caspi ら（2003）により報告されたのである。つまり、5-HTT の S 遺伝子型をもつ個人は、ライフイベントの数に応じて大うつ病の罹患率が高くなるが、L 遺伝子の個人では、ライフイベントとうつ病罹患との関係がなかったのである（図 2）。つまりライフイベントは特定の 5-HTT 型をもつ個人に限って、誘因として作用するのである。この追跡研究では、さらに、養育時の虐待と関連したうつ病の脆弱性との間にも、5-HTT 遺伝子が介在することが報告されている。ただし 5-HTT 多型がどのような病態と結びついているのかは定かではない。

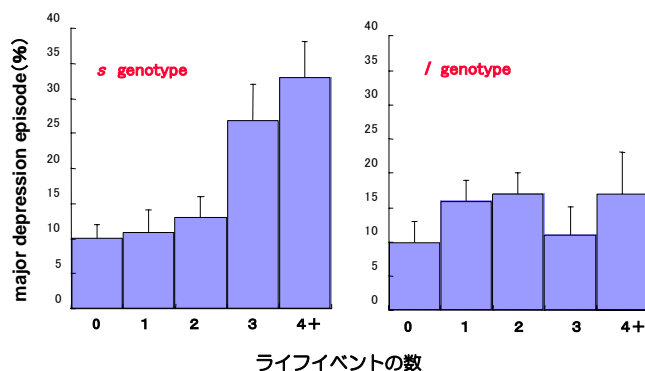


図 2 セロトニン・トランスポーター遺伝子の多型とうつ病の発症

セロトニン・トランスポーター遺伝子の多型には s 型と l 型がある。s 型を持つものは、ライフイベントの数とうつ病の発症との間に相関がみられるが、l 型ではない。ライフイベントがうつ病の誘因となるか否かが、この遺伝子の多型の特徴で決定されていることを示唆する (Caspi ら、2003)。

(3)適切な養育環境が脆弱性を改善する

生得的に脆弱な動物であっても、適切な養育環境を与えることによって脆弱性を改善できる可能性も示唆されている（井口ら, 2002、平野ら, 2005）。例えば、アカゲザルの群れを観察すると不安行動が特に強い個体がいる。この不安行動の強いアカゲザルは成熟する以前の出世後2〜3ヶ月において新奇環境に対する探索行動が少なく、そして新奇環境に対するACTHの分泌量が多いといわれている。また、これらのアカゲザルの雄は、一般的なアカゲザルよりも成熟後に群れを離れる時期が遅いことから、母子分離がおくれていると考えられている。この不安行動が強いアカゲザルと普通の行動を示すアカゲザルを相互に養子に出すと、両者の間の行動の変化がなくなり、どちらも普通の行動を示すようになる。すなわち、生得的に不安傾向が強いという脆弱性を有している個体であっても、不安の強くない親へと養育者を変えることによって、その脆弱性をレスキューすることができる。一方で脆弱性を持たない個体であれば、不安の強い養育者の養育影響をさほど受けずに発育していくことができる。この発見は、精神疾患の発症にあてはめて考えれば、疾患関連遺伝子を有していても適切な環境で育てられるならば、脆弱性の形成を押さえることができる可能性を示唆する貴重なものである。

脳の発達を遺伝と環境の相互作用の臨界期の観点から研究することの意義は大きい。たとえばフェニルケトン尿症と診断されても、生後2週以内に適切な食事療法を行えば、知的障害をレスキューできる。しかし、その時期をはずれると十分な発達を期待することはできない（periodicity）。この場合は、食事に含まれるフェニルアラニンという栄養素が問題であったが、類似のことが心理的栄養についても言えるのである。かつてチャウチェスク政権下に孤児となり、極悪の養育環境で育てられたルーマニアの子供達が大勢いた。彼らは政権崩壊後に発見され、英国や北米に養子としてもらわれていった。ところが、養子にもらわれた年齢が6か月以前であれば、英国の子供達に比べて遜色ない身体的発育、知的発達、愛着行動を見せたのに対し、6ヶ月を越えてルーマニアの孤児院に育った子供達は、身体的発育のみならず知的発達、愛着行動の異常が観察されたのである（Rutter, 1998）。この事実を報告したRutter Mは、移民時の体重とその後の発達との間に有意な関連が見られなかったことから、影響を与えたのは、物質的な栄養ではなく、精神的な栄養だったのだろう、と推測している。適切な養育環境がそれも適切な時期（臨界期）に脳に与えられなければ、発達は損なわれ、またそれをレスキューすることも困難なことを意味している。この教訓を我々が生かそうとするならば、「如何にしたら失われた過去をよりよくレスキューできるのか」という課題への挑戦が求められるのだろう。

3 ストレスは器質的な障害を起こす：神経新生を中心に

強度の心理的ストレスが加わると、海馬神経細胞の脱落あるいは萎縮が起こることが報告されている（田ら, 2003、平野ら, 2005）。これらの変化はおそらく、HPA 系の過剰反応によるグルココルチコイドの上昇が一因であろうと推定されている。

脳の可塑性と関係する神経現象に神経新生（neurogenesis）がある（石, 2002）。神経新生が起こる可能性を最初に報告したのは、Altman ら（1965）であった。新生した細胞をラベルすることができる^[3H] thymidine オートラジオグラフィーにより、成体ラット海馬の歯状回と嗅球に分化能をもつ前駆細胞が存在することを報告した。それまでは、哺乳類の脳では神経細胞の産生は胎生期に限られる、と長い間考えられてきた。したがって、外傷や加齢による細胞あるいは組織の損失は永久的であり、残った細胞が新たな神経連絡をかりうじて作成することで修復しているものと考えられていたのである。Altman らの報告から 30 年以上たった近年に至り、神経新生を見る簡便な方法が開発され、鳥類、げ歯類、サル、ヒトなどの霊長類の成熟脳でも同様に神経新生が起こること、それが成熟神経にまで成長し、記憶の神経基盤機能していることが明らかにされている（田ら, 2003）。最近では、海馬のみならず、サル、ヒトなど霊長類の新皮質でも神経新生が起きていることが報告されている（Gould et al., 2001）。

実はストレスは、この神経新生にも強い抑制をもたらす（田ら, 2003、平野ら, 2005）。天敵の臭いがかがされたラットや拘束ストレスあるいはフットショック・ストレスを与えたラット、あるいは母子分離下に育てられたラットの海馬で、神経新生が抑制されることが報告されている（橋岡ら, 2005）。

4 インターフェロンによるうつ病脆弱性の機序

うつ病を惹起することがよく知られているサイトカインに interferon (IFN) がある。我々は、IFN が海馬神経新生に及ぼす影響を調べ、その機序についても検討を加えたので紹介したい（Kaneko et al., submitted）。

図 3 のように、IFN は量依存性に海馬神経新生を抑制した。さらに、IFN の作用が他のサイトカインを介して起きている可能性を調べるために、IFN 投与後の海馬 interleukin-1 および TNF の変化を調べた。その結果、IFN 投与時に、海馬 interleukin-1 β が増加することが免疫組織化学的および免疫定量的に明らかとなった。また、interleukin-1 受容体拮抗物質を前処理した動物では IFN による海馬神経新生の抑制が起こらなくなることから、IFN による神経新生の抑制効果は仲介物質として interleukin-1 β が関与していることが明らかとなった。以前よりストレスが脳内 interleukin-1 β を増加させることが知られている。ストレスが招く interleukin-1 β の増大により海馬神経新生が抑制されることがうつ病の発症につながる可能性が注目される。

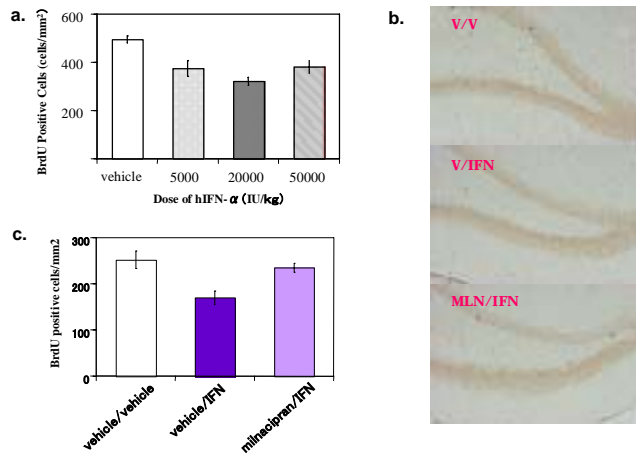


図 3 インターフェロンによる海馬神経新生の抑制と抗うつ薬の効果

インターフェロン α は、用量依存的に海馬神経新生を抑制する。この抑制は、抗うつ薬 milnacipran の前処理により見られなくなる。

まとめ

ストレスは、脳の発生から発達、あるいは老化という、生涯に亘る時間軸の上に、脆弱性（遺伝子）との交互作用をもって精神疾患の発症に関わると考えられている。また極度に強いストレスが脳に器質的な傷害を与えることが明らかになってきた。そのターゲットとして海馬の神経新生が注目されている。うつ病の脆弱性を作り出す物質としてインターフェロンが知られている。私たちは、このサイトカインが海馬神経新生を抑制し、その結果としてうつ病脆弱性が作られる可能性を示した。

精神疾患の多くは未だに難治である。精神疾患の発症につながる要素としてのストレスの研究から、精神疾患の病因解明が一段と前進することを期待したい。

文献

Altman J, Das GD : Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. J Comp Neurol 124 : 319-335, 1965

Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E. et al. : Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. Science 301; 386-389, 2003.

田 亮介、工藤耕太郎、神庭重信：精神疾患の病態と向精神薬作用機序における神経新生の役割 分子精神医学 3:32-37, 2003

Gould E, Vali N, Wagers M, et al : Inaugural Article : Adult-generated hippocampal and neocortical neurons in macaques have a transient existence. PNAS 98 : 10910-10917, 2001

橋岡禎征、門司晃、神庭重信：抗うつ薬の薬理作用機序、日本医学会雑誌、印刷中 2005

平野羊嗣、桜井修、樽味伸、脳と環境の相互作用、分子精神医学、4：22-31, 2004。

井口博登、田亮介、工藤耕太郎、神庭重信：脳・行動の発達と養育環境、臨床精神医学 31：489-499, 2002

神庭重信：うつ病の行動遺伝学的構造、広瀬徹也、内海健編集：うつ病論の現在、星和書店 pp. 1-23, 2005.

Kaneko, N., Kudo, K., Mabuchi, T., et al.: Human interferon-alpha suppressed cell proliferation by interleukin-1 mediating pathway in adult rat dentate gyrus. in preparation.

Kendler, K. S., Kessler, R. C., Walters, E. E. et al.: Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. Am J Psychiatry, 152; 833-842, 1995.

Rutter M and the English and Romanian Adoptees (ERA) study team: Developmental catch-up, and deficit, following adoption after severe global early privation. J Child Psychiat 39: 465-476, 1998.

石龍徳：成体海馬におけるニューロンの新生. 神経進歩 46 : 221-236, 2002