

双極性障害の病態解明

～10年間の成果

2010年9月

独立行政法人 理化学研究所 脳科学総合研究センター
精神疾患動態研究チーム

I. はじめに

双極性障害は、従来躁うつ病と呼ばれ、統合失調症と並ぶ二大精神疾患の一つとされてきた、躁状態、うつ状態の再発を繰り返し、深刻な社会生活障害を来す疾患である¹。近年、我が国ではうつ病の患者数が急速に増加し、自殺者が毎年3万人を超えるなど、社会問題となっているが、うつ病患者の中には潜在的な双極性障害の患者が少なくないことが明らかにされている。双極性障害は、遺伝要因の関与が大きいことやその特徴的な症状などから、精神疾患の中でも最も生物学的な要素の強い疾患と考えられている。我々は双極性障害が社会的影響の大きな疾患であることに加え、一定の生物学的基盤を有する疾患と考えられること、その原因解明がうつ病の病態理解にもつながることなどから、双極性障害に焦点を絞った研究を進めてきた。

本稿では、精神疾患動態研究チームがこの10年の間に進めてきた双極性障害研究の、現時点での到達点を総説する。

II. 双極性障害について

双極性障害とは

双極性障害は、躁病エピソードを呈する双極I型障害と、軽躁病エピソードと大うつ病エピソードを反復する双極II型障害に分けられる²。躁病エピソードは、気分高揚、誇大性、活動性亢進、睡眠欲求の減少などを特徴とし、同様の症状を呈するが社会的な問題とならない程度の場合を軽躁病エピソードという。一方、

大うつ病エピソードは、抑うつ気分、興味・喜びの喪失などを主症状とし、意欲低下、希死念慮、罪責感などの精神症状、不眠、食欲低下、易疲労感などの身体症状を特徴とする。

双極性障害の発症年齢は平均 30 歳前後であり、明らかな男女差はない。生涯罹患率は、0.4～2%程度とされている。病相の間隔は、発症時には平均 5 年程度であるが、再発の度に再発までの間隔が短縮する。

双極性障害の治療には、気分安定薬が用いられ、リチウムが最も確立した治療薬である。その他、バルプロ酸、カルバマゼピンなどが、気分安定薬として広く用いられる。また、非定型抗精神病薬の有効性も報告されている。

しかしながら、第一選択薬であるリチウムは副作用が強いため、服薬中断に至ることも少なくない。また、これらの気分安定薬を併用しても、病相が完全にコントロールできない患者も少なくなく、とくにうつ病相には有効な薬剤が乏しいのが現状である。

また、初発のうつ病相は、症状の性質だけではうつ病と鑑別できないため、通常「うつ病」と診断されるが、その結果抗うつ薬が投与され、経過が悪化する場合も少なくないことから、経過の早期に診断可能な方法の開発が望まれている。

双極性障害の原因 (1) 遺伝子

双極性障害に遺伝要因が関与していることは、多くの研究から明らかである。

I 型の一卵性双生児における一致率は 80%と、二卵性双生児における一致率 (13%) に比して有意に高く¹、遺伝要因の関与が明らかである。これらの比が 2 を大きく上回ることは、単一遺伝子でなく、複数の遺伝子の関与を示唆する。

そこで、双極性障害の原因遺伝子の探索が 1980 年代より盛んに行われてきた。当初は、大家系における遺伝子連鎖解析が行われ、次々と連鎖部位が報告されたが、結局再現性のある結果は得られなかった。次に数百人を対象として、さまざまな候補遺伝子と双極性障害の関連が次々と報告された。しかしながら、最近の

数千人を対象としたゲノムワイド関連解析の結果では、これらの結果は確認されず、これら膨大な関連研究の所見は、ほとんどが擬陽性所見と考えられる。

最近の、患者約4千人を対象とした、3つのゲノムワイド関連研究のメタ解析研究で、ANK3(Ankyrin G)とカルシウムチャンネル α 1Cサブユニット(CACNA1C)という、いずれも細胞膜カルシウム輸送に関わる遺伝子が見出され³、ANK3の結果は、その後の研究でも確認された⁴⁻⁶。しかしオッズ比は最大でも1.45で、その影響は非常に弱いと考えられる。

双極性障害の原因(2) 薬理学

躁状態にドーパミンD2受容体阻害作用を有する抗精神病薬が有効であること、ドーパミン過剰状態を引き起こす精神刺激薬が躁状態を引き起こすことは、躁状態がドーパミン系の機能亢進を伴うものであることを示唆する⁷。

一方、前頭葉でドーパミン量を増加させる三環系抗うつ薬が躁転を引き起こす一方、セロトニン選択的取り込み阻害薬が双極性障害のうつ状態には効果がないこと、そしてドーパミンなどのモノアミンを枯渇させる薬剤がうつ状態を引き起こすことなどから、双極性障害のうつ状態では、ドーパミン系の機能が低下している可能性が示唆される。

実際、脳脊髄液の研究でも、ドーパミン代謝産物の状態依存性変化が報告されている。

このように、躁状態、うつ状態は、ドーパミン系の機能変化を伴うと考えられるが、ドーパミン系の機能はさまざまな要因により変動しうるものであり、双極性障害の原因解明という観点からは、なぜドーパミン系の機能が異常に亢進したり低下したりするのかを解明する必要がある。

一方、気分安定薬の作用機序については、当初はリチウムがアルカリ金属イオンであることから、イオン輸送系への作用に着目された。しかしながら、リチウムはあまりにも多様な作用を持つこと、誘導体を作成してその効果を検証するという研究が不可能

なこと、そして双極性障害のモデル動物がなかったことなどから、その薬理学的作用メカニズムについては、結論が得られなかった。

その後、バルプロ酸も気分安定薬としての作用を有することから、両者の共通作用に着目される研究が行われ、分子レベルでは、細胞内イノシトールの減少、GSK-3 β (glycogen synthetase kinase 3 beta)阻害作用⁸、Bcl-2増加作用⁹、BDNFの増加¹⁰、Bag-1増加作用、グルタミン酸受容体トラフィック抑制作用などが報告された¹¹。しかしながら、両薬剤に多数の共通作用がみられたことから、やはり双極性障害に対する作用メカニズムを特定することは困難であった。一方、細胞レベルでは、神経細胞保護作用、成長円錐拡大作用、神経新生増加作用などが報告され、これらが双極性障害に対する作用に関与しているとの考えが一般的になりつつある¹¹。

双極性障害の原因(3) MRI

双極性障害における脳血流変化の研究も多く行われているが、双極性障害が、躁状態、うつ状態、躁・うつ混合状態などの多彩な臨床像を呈する疾患であること、課題にもいわゆる前頭葉課題から表情認知課題まで、さまざまな方法が用いられていることなどから、さまざまな所見が報告され、一致した見解には至っていない。

一方、脳構造を調べた研究では、これまで、前部帯状回、扁桃体などの変化が報告されていたが、多くの研究のメタ分析の結果では¹²、脳室拡大および皮質下白質高信号領域の増加のみが一致した所見であった。脳全体の中で体積が減少している部位を網羅的に探索したVBM (voxel based morphometry)研究でも、多くの研究で一致した変化を示す部位はなかった⁷。

また、神経病理学的研究でも、前部帯状回など、いくつかの脳部位において、対照群と細胞数に差がみられた等の報告はあるものの、対照群との重なりが多く、研究間で結果が一致していない。このように、双極性障害では、脳室が拡大しているにも関わらず、どの脳部位の体積が減少しているのかが不明という、大きな謎が

残っていることになる。

一方、皮質下白質高信号領域の頻度は多いものの、特定の脳領域との関連は指摘されておらず、特定の領域の虚血性病変が双極性障害を引き起こすというよりも、双極性障害患者の細胞が細胞ストレスに脆弱であるために、こうした病変ができやすいという可能性も考えられる⁷。

双極性障害の原因(4) カルシウム

双極性障害では、血小板、培養リンパ芽球など、血液細胞の研究も盛んに行われてきた。最もよく一致した結果が得られているのは、カルシウム濃度の変化であり、血小板では、カルシウム濃度基礎値の上昇あるいはアゴニスト刺激性カルシウム反応の亢進が一致した所見である¹³。また、同様の所見は培養リンパ芽球でも報告されている。

細胞内カルシウムシグナル制御系は、興奮性細胞である神経細胞と血液細胞では異なるが、方法論の制約から、神経系細胞での研究はほとんどない。しかし、嗅上皮由来細胞で、匂い物質に対するカルシウム反応が低下していたとの報告がある。このように、血液細胞と神経系細胞で共通にカルシウムシグナル系が変化しているものの、その方向性は細胞種によって異なる可能性が考えられる。

III. 精神疾患動態研究チームにおける研究戦略

背景

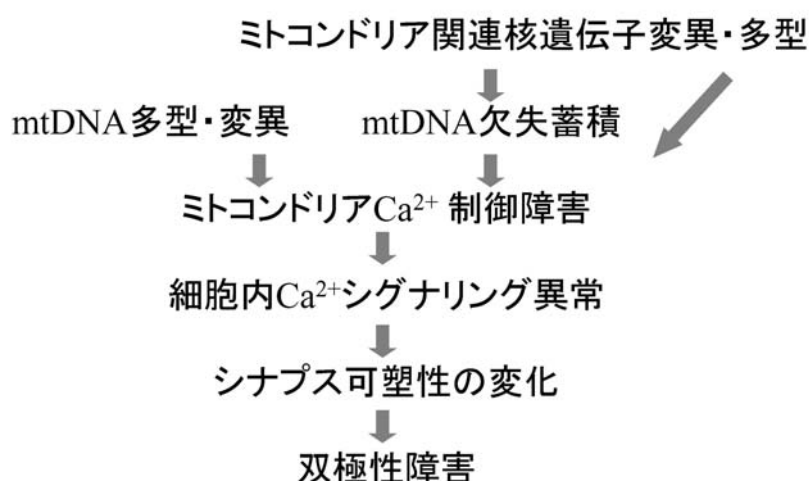
我々の研究チームが研究を開始した際、よりどころとしたのは、前述のような確立した所見に加えて、加藤らが進めてきた磁気共鳴スペクトロスコピー法による研究より得られた所見である¹⁴。

磁気共鳴スペクトロスコピー法は、臨床用高磁場 MRI 装置を用いて、*in vivo* で化学分析を行う方法である。加藤らはこれを双極性障害患者に初めて応用し、うつ状態におけるクレアチンリン酸の低下¹⁵、寛解期における細胞内 pH 低下¹⁶ および光刺激によるクレアチンリン酸低下反応の亢進¹⁷などを報告した。ミトコンド

リア病でもクレアチンリン酸の低下および光刺激によるクレアチンリン酸低下反応の亢進、および乳酸の蓄積などが報告されている。特に、筋疾患と考えられている慢性進行性外眼筋麻痺（CPEO）で、こうした脳エネルギー代謝異常所見がみられることや¹⁸、CPEOでうつ病を伴う症例では、筋肉だけでなく脳にもミトコンドリアDNA(mtDNA)欠失蓄積がみられたことから¹⁹、双極性障害とCPEOには、病態メカニズムに重なる点があると考えた。

双極性障害患者の死後脳の大脳皮質で、mtDNA欠失を定量したところ、一部に、1%以下の微量ではあるが、増加している患者が見いだされた²⁰。これらのことから、双極性障害患者の少なくとも一部には、mtDNA変異に伴うミトコンドリア機能障害が関与していると考えた。そこで、脳内へのmtDNA変異の蓄積、あるいはmtDNAの個人差がミトコンドリアカルシウムシグナリングの異常を引き起こし、これが神経可塑性の変化や細胞死への脆弱性を介して、双極性障害に至る、との「ミトコンドリア機能障害仮説」を提示した（図1）²¹。

図 1. ミトコンドリア機能障害仮説



研究戦略

精神疾患動態研究チームの発足時、このチームの目標を、双極性障害の新たな治療法、診断法開発を目指して、病態を解明する

こと、と定め、2つの戦略に基づいて研究を進めることとした。

研究戦略の1つは、ミトコンドリア機能障害仮説の検証を目指した、仮説検証型アプローチである。

もう1つは、遺伝子発現解析などの網羅的解析による、発見型アプローチである。

この両戦略を統合することにより、双極性障害の病態解明を進めてきた。

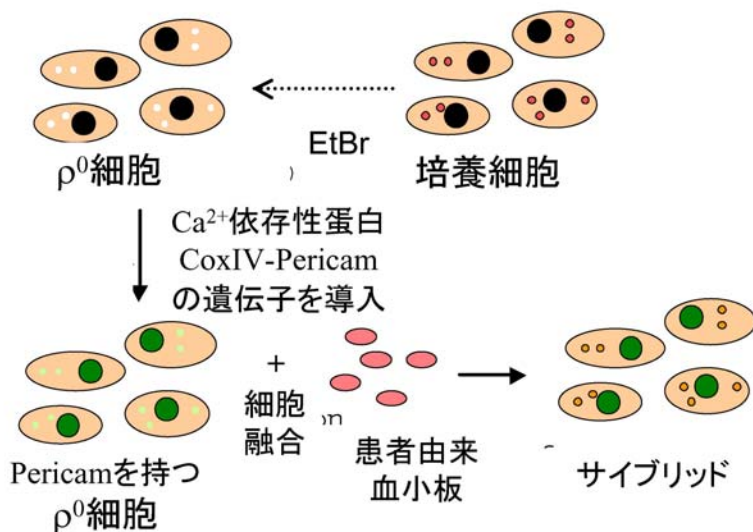
IV. ミトコンドリア機能障害仮説に関する研究

1) ミトコンドリア DNA とカルシウム の 関連

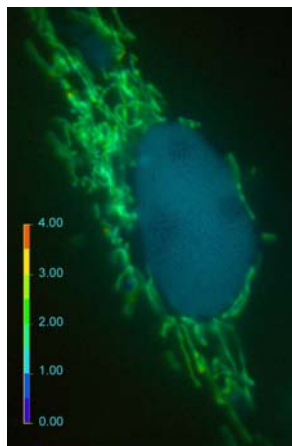
mtDNA の個人差によるカルシウムシグナルの変化が双極性障害の発症に関与しているかどうかを明らかにするため、mtDNA の個人差が細胞内カルシウムシグナルに影響するかどうかを調べた。核遺伝子では、遺伝子多型による機能変化を調べる方法は確立しているが、mtDNA 多型による細胞機能変化を調べた研究はほとんどなかった。我々は、mtDNA を欠損した細胞（ローゼロ細胞）と血小板の融合細胞（サイブリッド）を35名分作成した（図2）。

図2. サイブリッドを用いたミトコンドリア DNA 多型のミトコンドリアカルシウムシグナリングに与える影響についての検討

a) サイブリッドの作成方法



b) サイブリッドの偽カラー画像



その際、ローゼロ細胞にカルシウム感受性蛍光蛋白質 (Pericam) の cDNA を導入しておくことにより、ミトコンドリア内および細胞質のカルシウム濃度を測定できるようにした。

これらの細胞を用いて、ミトコンドリア内カルシウム濃度を測定すると共に、これら 35 名の被験者の mtDNA 配列を全て解読し、ミトコンドリア内カルシウム濃度に影響する mtDNA 多型を網羅的に探索した。その結果、2つの連鎖した多型 (10398G>A および 8701G>A) が、ミトコンドリア内カルシウムレベルと関連していることがわかった²²。

この所見は、独立に作成した細胞株でも際限された。また、この所見がミトコンドリア内 pH の影響を受けている可能性を検討するために、pH 測定用蛍光色素を用いて検討し、この所見がミトコンドリア内 pH 変化によるものではないことを確認した。

ミトコンドリアカルシウム濃度との関連が見いだされた多型のうち、10398G は長寿との関連が、10398A はさまざまな精神神経疾患、すなわちパーキンソン病、アルツハイマー病、双極性障害との関連が報告されていた。こうした遺伝子関連研究の結果の再現性は乏しい場合が多く、その意義の解釈は難しいが、これらの mtDNA 多型は、ミトコンドリアカルシウムシグナルに影響を与え、さまざまな疾患の感受性に影響を与える可能性が考えられ

た。

2) 患者死後脳における研究

我々は、スタンレー脳バンクより、2群のサンプルの供与を受け、研究を進めた。

1セットは、「コンソーシアムサンプル」と呼ばれ、双極性障害、統合失調症、うつ病、および対照群、各々15名ずつ、計60名よりなる、Brodmann 10野（前頭葉）のサンプルである。もう1セットは「アレイコレクションサンプル」と呼ばれる、双極性障害、統合失調症、対照群各々35名、計105名のBrodmann 46野（前頭前野）サンプルである。

双極性障害患者の中に、微量(1%以下)のmtDNA 4977bp欠失を持つ者がいるという、以前の所見を確認するため、我々はアレイコレクションにおいて、定量的PCR法により、検討を行った。しかし、双極性障害患者群における欠失増加はみられなかった^{23,24}。他の研究者も、同じサンプルを用いて、やはり差はなかったと報告している²⁵。このように、前頭葉におけるmtDNA欠失は、双極性障害患者で高頻度にみられるものではないことが判明した。

一方、ハーバード大学のグループにより、双極性障害患者の死後脳において、ミトコンドリア関連核遺伝子が全体に低下しているとの報告がなされたことから²⁶、この所見を確認するため、我々もアレイコレクションでの検討を行った。その結果、ミトコンドリア関連核遺伝子の低下が確認された²⁷。しかしながら、この所見には、サンプルのpHおよび服薬が影響していた。服薬していない患者では、ミトコンドリア関連核遺伝子はむしろ高い発現量を示した。

コンソーシアムサンプルでも、発現が変化しているミトコンドリア関連遺伝子を探索したところ、*LARS2* (mitochondrial leucyl tRNA synthetase gene) の発現量増加が最も有意な所見であった²⁸。*LARS2* は、ミトコンドリア tRNA^{Leu} をアミノアシル化する酵素をコードしている。tRNA^{Leu(UUR)} には、代表的なミトコンドリア病、MELAS (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke like episode) の主要な原因である、mtDNA の 3243A>G 変異の存在

が知られている。この 3243G 変異は、tRNA^{Leu} のアミノアシル化を阻害することが報告されている。

そこで我々は、*LARS2* の発現増加が、3243A>G 変異蓄積を反映したものであるとの仮説をたて、検証を行った。まず、3243G 変異を有するサイブリッドを作成し、*LARS2* の mRNA を定量したところ、増加していることがわかった。さらに我々は、患者死後脳で 3243G 変異が検出されるかどうかを検討した。通常の RFLP 法では 3243G 変異は検出されなかったが、PNA（ペプチド核酸）クランプ法により、野生型 mtDNA の増幅を抑制する方法を用いて確認したところ、1%以下の 3243G 変異を 2 名の双極性障害患者および 1 名の統合失調症患者で見いだした²⁸。これらの患者では肝臓でも 3243 変異が検出された。

これらの結果から、双極性障害患者の中には、mtDNA 点変異の脳内への蓄積が病態に関与しているケースもあると考えられた。

3) 遺伝学

我々は、mtDNA 変異が双極性障害の原因の一つとなっているかどうかを検証するため、双極性障害と診断された後、ミトコンドリア病類似の身体症状を呈した 6 症例（いずれもミトコンドリア病は否定されている）において、mtDNA 全周シーケンスをおこなった。その結果、複合体 I(NADH-ubiquinone oxidoreductase)のサブユニットのよく保存されたアミノ酸の置換を引き起こす、3644T>C 変異を、1 名で見いだした²⁹。この変異を持つサイブリッドを作成して機能解析を行ったところ、ミトコンドリア膜電位の低下がみられた。この変異を双極性障害患者および対照群で調べたところ、患者の 1.4%（6/630 名）に変異がみられ、対照群の 0.1%（1/734 名、 $p<0.01$ ）に比して、有意に多かった。

また、CPEO の原因遺伝子の一つである mtDNA ポリメラーゼ（POLG）の変異が双極性障害の原因の一つとなっているかどうかを検証するため、各々 466 名の双極性障害患者および 508 名の対照群において、POLG 遺伝子の全エクソンのシーケンス解析を行った。その結果、ホモ接合で CPEO を引き起こすとされている変

異を含め、機能変化を来す POLG 変異をヘテロ接合で持つ者が、患者群で多くみられた（笠原ら、投稿中）。

このように、まれな mtDNA 変異、あるいは mtDNA 変異を引き起こす核遺伝子変異が、双極性障害の遺伝的危険因子となる可能性が示唆された。

4)動物モデル

脳における mtDNA 変異の蓄積が双極性障害様の行動異常を引き起こすかどうかを検証するため、我々は神経細胞特異的なプロモーター（*CAMKII α* ）下に、*Polg* を発現するトランスジェニックマウス（*mPolg Tg* マウス）を作成した³⁰。このトランスジェーンに導入した D181A 変異は、この酵素のエクソヌクレアーゼ活性を阻害し、心臓特異的プロモーター下にこの変異体を発現させたトランスジェニックマウスが心筋症を呈することが報告されていた³¹。

我々がこのトランスジェニックマウスを作成した後、*POLG* が CPEO の原因遺伝子の 1 つであることが報告された³²。また、CPEO と双極性障害が連鎖する家系が報告され³³、ミトコンドリア病患者における構造化面接で、71%もの患者が双極性障害またはうつ病を持っていることが報告されるなど³⁴、ミトコンドリア病と双極性障害の関連が支持された。

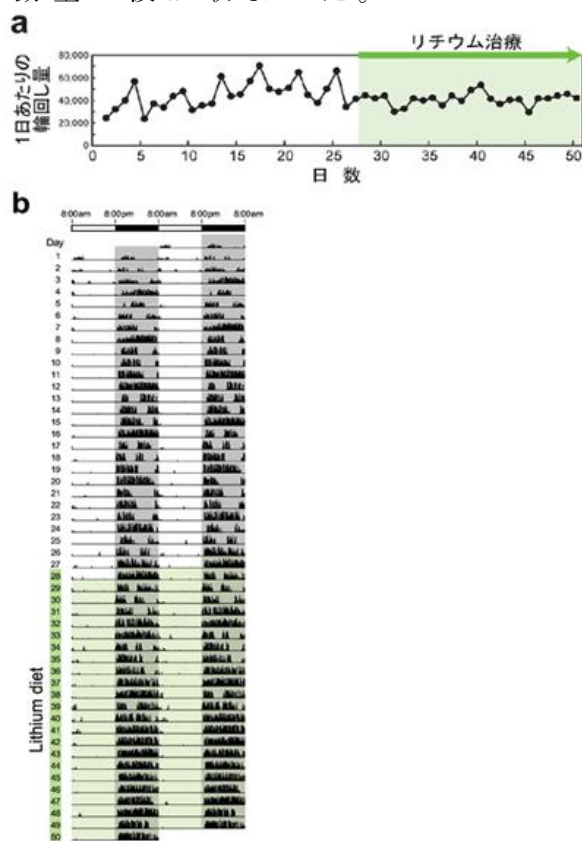
mPolg Tg マウスでは、脳内に mtDNA の点変異および欠失が蓄積していた。行動学的な解析では、知覚系、運動系には明らかな異常は認められず、記憶、学習にも異常はみられなかった。

双極性障害関連の行動学的表現型を検討するため、概日リズム研究においてリズム測定のために用いられてきた実績のある、輪回し行動量の測定を行った。その結果、このマウスでは、恒暗条件における行動周期には異常は見られなかったが、明暗条件（明期：暗期、12 時間：12 時間）では、明期の開始時および暗期の直前において行動量が多いという特徴がみられた。また、メス *Tg* マウスは、4~5 日周期での顕著な輪回し行動量の変化を示した（図 3）。この行動量変化は性周期と一致しており、卵巣摘出によりこの行動量の波は消失した。このような性周期に伴う有意な行

動量変化は、野生マウスではみられなかった。これらの行動変化は、双極性障害の経過を悪化させることが知られている三環系抗うつ薬（Amitriptyline）で悪化し、気分安定薬であるリチウムにより改善した³⁰（図3）。これらの所見は、脳内への mtDNA 蓄積が、双極性障害における病態生理学的意義を持つことを示していると考えられた。

図3 変異 Polg トランスジェニックマウスにおける行動リズム変化とリチウムの効果

a) 縦軸は行動量、横軸は日数を示す。リチウム治療により、行動量の波が消失している。
 b) 横軸は時間(24時間)、縦軸が輪回し行動量を示す。周期的に行動量が多くなっていたマウスにリチウムを投与したところ、行動量の波が収まった。



次に、この Tg マウスにおけるカルシウムシグナリング異常について、検討した³⁵。ミトコンドリア内膜内外のプロトン濃度勾配が、ATP 産生とカルシウム取り込みの駆動力となっていることから、ミトコンドリア機能障害に伴ってカルシウム取り込みが低下

している可能性を考え、Tg マウスの脳よりミトコンドリアを単離し、カルシウム取り込み能を測定した。その結果、Tg マウス由来のミトコンドリアでは、予想に反し、カルシウム取り込み能が亢進していた。

この予想外の所見の分子基盤を明らかにするために、この Tg マウスの海馬および前頭葉において、DNA マイクロアレイにより遺伝子発現解析を行い、同腹の野生型マウスと比較した。前頭葉と海馬で共通な変化がみられたミトコンドリア関連プローブは 4 つであった。このうち *Ppif* は、ミトコンドリア permeability transition pore (mPTP) の構成成分であるシクロフィリン D をコードする遺伝子であった。mPTP の開口はミトコンドリア膜内外の電位差を消失させ、細胞死を引き起こすが、一過性の短い mPTP の開口はイオンの輸送にも関与しているとされている。そこで、シクロフィリン D 阻害作用を持つ薬剤であるシクロスポリン A を野生型マウス脳由来単離ミトコンドリアに加えたところ、Tg マウスと同様の変化を示した。これらのことから、Tg マウスにおいてみられたカルシウム取り込みの増加は、シクロフィリン D の低下による、mPTP の開口抑制を介していると考えられた³⁵。

変異 Polg トランスジェニックマウスの海馬スライスで、パッチクランプ法により錘体細胞の細胞内にカルシウム感受性色素 Fura-2 を加え、細胞外に代謝型グルタミン酸受容体アゴニストである DHPG ((S)-3,5-dihydroxyphenylglycine) を加えたところ、DHPG 刺激による細胞内カルシウム反応は、Tg マウスでは有意に低下していた。この所見は、単離ミトコンドリアにおけるカルシウム取り込み増加と矛盾しないものと考えられた。

このように、本マウスは、患者にも見られる遺伝子変異を導入したものであり、患者の症状と類似した行動変化を示し、患者に有効な薬物が奏効するという点で、構成的妥当性、表面妥当性、予測妥当性の 3 つの基準を満たす、はじめての双極性障害モデルマウスになりうると考えられた。

5) 薬理学的研究

こうした研究を元に、新薬開発につなげるには、標的同定の分子が重要である。変異 Polg トランスジェニックマウスで見られた遺伝子発現変化と、双極性障害患者死後脳における遺伝子発現解析の結果の共通点を探索したところ、シクロフィリン D が共通に変化していることがわかった³⁶。脳に透過し、シクロスポリン A のようなカルシニューリンへの作用を持たないシクロフィリン D の阻害薬である NIM811 は、神経保護作用を持つことが知られている。この薬剤を、変異 Polg トランスジェニックマウスに投与したところ、明期の開始時に行動が多いという、特徴的な行動異常が改善した³⁶。この所見から、シクロフィリン D が双極性障害の新規治療薬の標的分子になりうると考えられた。

6) まとめ

このように、これまでに得られた結果から、mtDNA 多型がミトコンドリアのカルシウム制御能に影響することがわかった。また、ミトコンドリア機能障害を来す遺伝子変異が双極性障害の危険因子となっている可能性が示唆された。

アルツハイマー病の研究においても、大多数の孤発例の原因は未だ明らかでないが、まれな遺伝性家系における変異の発見と、これらの変異に基づいた動物モデル研究が、その後の研究進展の突破口となった。ミトコンドリア関連遺伝子変異は、双極性障害の原因としてはまれかも知れないが、その病態解明には大きな力になるものと期待される。

V. 網羅的解析による研究

1) 死後脳における遺伝子発現解析

我々は、Affymetrix 社 GeneChip (コンソーシアムサンプルには Hu95A、アレイコレクションには Hu133A を使用) を用いて、死後脳における遺伝子発現解析を行った。

コンソーシアムサンプルでは、カルシウムシグナリングに関わる遺伝子などが、双極性障害患者で変化していた³⁷。また、双極性障害、うつ病、統合失調症で共通に変化している遺伝子として、

PDLIM5 が注目された。*PDLIM5* の発現変化は、独立死後脳サンプルでも確認され³⁸、また、双極性障害患者由来リンパ芽球でもみられたことから^{37,39}、双極性障害のバイオマーカー候補になりうると考えられた。伊賀らは、うつ病患者のリンパ球で *PDLIM5* の発現量を調べ、うつ状態で低下しており、治療により回復することから、状態依存性のマーカーであろうと報告している⁴⁰。また、我々は *PDLIM5* 遺伝子多型と双極性障害の関連を報告したが³⁸、ゲノムワイド関連解析のデータを含めたメタ解析でも関連が示されている⁴¹。

我々は、アレイコレクションサンプルにおいて、サンプルの pH の効果をコントロールした上で、双極性障害において変化している遺伝子を探索した。その結果、GABA ニューロン関連遺伝子、およびオリゴデンドロサイト関連遺伝子の低下が見られた（岩本ら、未発表データ）。

オリゴデンドロサイト関連遺伝子群の低下は、他の研究者が双極性障害および統合失調症において報告しており⁴²、我々も以前、統合失調症患者の死後脳において報告した⁴³。我々は、このようなオリゴデンドロサイト関連遺伝子群の一群となった低下は遺伝子多型によるものである可能性を考え、検討した。これらの遺伝子の発現を制御し、オリゴデンドロサイトの分化に関わる転写因子、*Sox10* が関与する可能性を考え、シーケンス解析を行ったが、この遺伝子の変異や多型は、この所見とは関係がなかった⁴⁴。また、*CNP* 遺伝子多型がこうした所見の原因であるとの報告がなされたが⁴⁵、我々の結果では、この多型だけで遺伝子発現変化を説明することはできないと考えられた⁴⁶。このように、オリゴデンドロサイト関連遺伝子群の低下を説明するような遺伝要因は見いだされなかった。

2) 死後脳における DNA メチル化解析

一方、*Sox10* およびもう一つのオリゴデンドロサイトの分化にかかわる転写因子、*Olig2* 遺伝子、および別のオリゴデンドロサ

イト関連遺伝子 **MOBP** の DNA メチル化を統合失調症患者および健常者で検討したところ、**Sox10** の DNA メチル化が、他のオリゴデンドロサイト関連遺伝子の発現低下とよく相関していた⁴³。**MOBP**、**Olig2** では、こうした関連はみられなかった。

この所見は、統合失調症患者死後脳で **Sox10** 遺伝子の DNA メチル化が異常を示すという可能性がある。しかし、オリゴデンドロサイト数の変化を反映している可能性も考えられた。

このように、精神疾患患者死後脳における遺伝子発現の体系的変化の原因を明らかにするには、細胞の異種性への配慮が必要である。

遺伝子発現量には個体間のばらつきがあるが、同じような挙動を示す一連の遺伝子群がある。カルフォルニア大学ロスアンジェルス校との共同研究によって、このような各遺伝子相互間の発現量の相関を網羅的に解析し、同じような変動パターンを示す遺伝子をグループ分けすることで、特定の種類の細胞に特徴的な遺伝子を同定できることを見出した⁴⁷。

細胞種間での DNA メチル化差異を明らかにするため、我々は、患者死後脳よりニューロンと非ニューロン（主としてグリア）の各々の細胞核を、**NeuN** 抗体およびセルソーターを用いて分取し、タイリングアレイを用いて、網羅的 DNA メチル化解析を行う方法を確立した（岩本ら、未発表データ）。

このデータを前述の遺伝子発現のネットワーク解析の結果と比較することにより、神経機能に関わる遺伝子群が非神経細胞でメチル化されていることや、アストロサイトで発現している遺伝子がニューロンでメチル化されていることなどの特徴を見出した（岩本ら、未発表データ）。この方法を、今後双極性障害患者死後脳に応用し、DNA メチル化の異常を探索していく予定である。

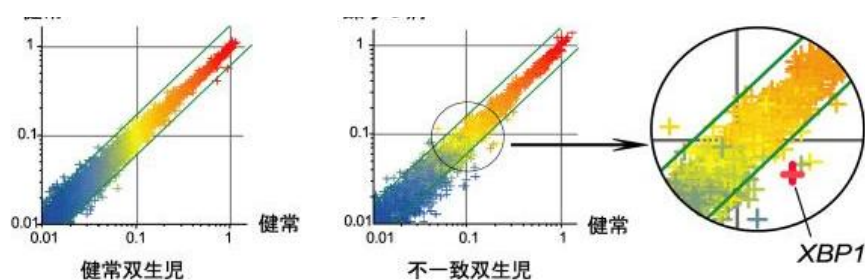
3) 一卵性双生児における遺伝子発現

双極性障害の一致率が、一卵性双生児では二卵性双生児より高いことが双極性障害に遺伝要因が関与することの証明となって

いる。しかしながら、一部には、一卵性双生児で、特に不一致を引き起こす環境因が見あたらないにもかかわらず、一人だけが発症するケース（不一致例）もみられる。こうしたケースでは、DNAメチル化、あるいは場合によってはゲノム塩基配列そのものに差異があり、これが疾患を引き起こしている可能性が考えられる。双極性障害の病態生理に関連する分子を特定するため、我々は2ペアの、双極性障害に関して不一致な一卵性双生児より採血し、培養リンパ芽球様細胞を作成し、DNAマイクロアレイを用いて網羅的遺伝子発現解析を行った（図4）。

図4. 双極性障害に関して不一致な一卵性双生児の培養リンパ芽球における遺伝子発現解析

グラフは双子のペアにおける遺伝子の発現量を比べたもの。1つひとつの”+”印が遺伝子1個に対応する。健常双生児間では、発現量差異は小さいが、一人だけが双極性障害を発症した双生児ペアでは、発現量が異なる遺伝子が多い。発現量差異を認めた遺伝子に、*XBPI*が含まれていた。



共通に低下している遺伝子を探索した結果、2つの小胞体ストレス関連遺伝子、*XBPI* および *HSPA5* が含まれていた⁴⁸。小胞体カルシウムポンプを阻害することにより小胞体ストレスを引き起こす試薬、サブシガルギンによる *XBPI* 増加反応は、双極性障害患者で低下していた⁴⁸。この所見は、独立サンプルでも確認され⁴⁹、カナダのグループからも報告された⁵⁰。

当初、我々はこの所見は *XBPI* 遺伝子のプロモーター上にあり、*XBPI* 自身の結合配列を失う一塩基多型と双極性障害の関連があると報告した⁴⁸。しかし、この関連はその後の大サンプルにおける研究では再現されず⁵¹、最初に見られた関連は、擬陽性所見で

あったと考えられ、双極性障害患者では、この多型に関わりなく、小胞体ストレスに対する *XBPI* 反応の低下が低下していた^{49, 50}。

ヒト神経系細胞における、*XBPI* の標的遺伝子を調べるため、神経芽細胞腫細胞に *XBPI* を過剰発現させて DNA マイクロアレイ解析を行い、発現が増加した遺伝子のうち、転写因子結合部位を持つものを検索することにより、*XBPI* の標的遺伝子を探索した。その結果、この細胞株で *XBPI* により制御されている遺伝子として、*WFS1* が見いだされた⁵²。

WFS1 は、Wolfram 病の原因遺伝子である。Wolfram 病は、糖尿病、視神経萎縮などを特徴とする常染色体劣性遺伝病であるが、しばしば気分障害を伴い、変異のキャリアも精神科入院率が高いことが報告されている⁵³。双極性障害の病態生理学における *WFS1* の意義を検討するため、我々は *Wfs1* ノックアウトマウスの行動表現型を調べた。*Wfs1* ノックアウトマウスの行動表現型は、変異 *Polg* トランスジェニックマウスとは異なり、輪回し行動の日内リズムには変化がなく、周期的行動量変化も見られなかった。しかし、Morris 水迷路で学習には異常がないにもかかわらず、到着までに時間がかかるなど、情動行動試験において、行動に遅滞がみられた⁵⁴。

Wolfram 病患者で mtDNA の欠失が見られたとの報告もあることから⁵⁵、変異 *POLG* マウスと *Wfs1* ノックアウトマウスを掛け合わせて検討したところ、変異 *POLG* マウスの行動異常の一部は、*Wfs1* ノックアウトマウスと掛け合わせるにより悪化することがわかった（笠原ら、未発表データ）。

双極性障害患者で見られる小胞体ストレスに対する *XBPI* 反応低下が、神経細胞にどのような変化を引き起こすのかを検討するため、*XBPI* の神経細胞内動態を詳細に検討した。*XBPI* は、核外でスプライソソーム非依存的なスプライシングを受ける、動物では唯一の遺伝子であることが報告されている⁵⁶。*XBPI* の mRNA は、小胞体に適切にフォールディングされていない蛋白質が蓄積すると、小胞体膜上の Ire1 蛋白質によりスプライスされる。我々は、*XBPI* のこの特徴から、神経突起における *XBPI* のスプライシ

ングが機能的意義を持つとの仮説を立て、検証した。

その結果、XBP1 の mRNA が確かに神経突起に存在し、BDNF 刺激による蛋白合成促進に伴ってスプライシングを受けることがわかった。XBP1 に蛍光蛋白 Venus の cDNA を連結したコンストラクトを作成し、初代培養神経細胞にトランスフェクションして観察した結果、スプライスを受けた XBP1 の mRNA は局所で翻訳され、作られた XBP1 蛋白質が核移行することが判明した。XBP1 ノックアウトマウス由来神経細胞では、BDNF による神経突起伸展が障害されていた。

これらのことから、XBP1 mRNA は、BDNF 刺激による、神経突起での蛋白合成に伴ってスプライスされ、局所で翻訳された後、核移行し、神経突起伸展に必要な遺伝子の発現を促すと考えられた⁵⁷。

初代培養神経細胞における XBP1 の標的遺伝子を探索するため、XBP1 ノックアウトマウスおよび野生型マウス由来由来の初代培養神経細胞に、BDNF 刺激を加え、その前後で遺伝子発現解析を行った⁵⁸。野生型の神経細胞では BDNF により増加し、Xbp1 ノックアウト神経細胞では BDNF を加えても増加しない遺伝子を探索した結果、23 の遺伝子が見出された。これらの遺伝子のプロモーターには、XBP1 が結合する配列が有意に多く含まれていたことから、これらの多くは XBP1 の標的遺伝子と考えられた。これらの中に、ソマトスタチン(Sst)、ニューロペプチド Y(Npy)、およびカルビンディン(Calb1)という、いずれも GABA ニューロンのマーカーとして知られている分子が含まれていたことから、XBP1 は、BDNF による GABA ニューロンの分化に関与している可能性が示唆された。

双極性障害患者の死後脳で GABA ニューロンが減少していることは以前から報告されており⁵⁹、前述の通り、我々の検討でも GABA ニューロンマーカー遺伝子の発現低下が確認された(岩本ら、未発表データ)。これらの結果から、XBP1 反応の低下が、GABA ニューロンの発達の障害を引き起こす可能性が考えられたが、更なる検討が必要と考えられた。

4) 一卵性双生児における DNA メチル化差異

XBP1 発現量低下を認めた一卵性双生児不一致例で、XBP1 遺伝子の塩基配列およびメチル化状態を検討したが、差異は見られなかったことから、別の遺伝子のメチル化状態に差がある可能性を考えて、不一致双生児間で DNA メチル化差異を示す遺伝子を MS-RDA (methylation sensitive representational difference analysis) 法によりスクリーニングした。その結果、健常双生児ではほぼ完全にメチル化されているにもかかわらず、罹患双生児ではメチル化が低下している遺伝子を見出し、既知遺伝子との相同性から、PPIEL (peptidylprolyl isomerase E-like) と命名した⁶⁰。

症例対照研究でも、双極 II 型障害患者の培養リンパ芽球で、PPIEL の低メチル化および遺伝子発現の増加が認められた。PPIEL の DNA メチル化状態は、発現量とよく相関していた。ヒト脳では、PPIEL は下垂体、黒質に多く発現していたことから、ドーパミンニューロンとの関連が推測されたが、その詳細な機能解析は不明であり、今後の課題である⁶⁰。

VI. まとめと今後の展望

このように、我々の 10 年にわたる研究により、ミトコンドリア機能障害および小胞体ストレス反応障害が双極性障害の病態に関与している可能性が示された。

我々の提唱したミトコンドリア機能障害仮説は、海外でも次第に認められ、海外からもいくつかの総説が発表され^{11, 61-64}、最近も、これを支持する所見が続々と報告されている⁶⁵⁻⁶⁸。米国 Repligen 社は、ミトコンドリア病の治療薬を双極性障害に応用する臨床試験で効果が見出されたと報告している (<http://www.repligen.com>)。

しかしながら、ミトコンドリア機能障害も小胞体ストレス反応も、双極性障害に特異的な異常ではなく、糖尿病、パーキンソン病など、さまざまな疾患との関連が指摘されているものである。これらの共通点は、細胞脆弱性を基盤として、特定の細胞 (I 型

糖尿病では膵臓β細胞、パーキンソン病では黒質ドーパミン神経細胞)の障害を引き起こす疾患であるという点である。冒頭で述べた通り、双極性障害は、病相を反復するに従って、再発頻度が高まるという、特徴的な経過を示す。この特徴は、これまで、依存性薬物による行動感作やてんかんにおけるキンドリングとの類似性が指摘されてきたが⁶⁹、我々の研究を含む、最近の双極性障害研究の成果から考えると、むしろ気分を安定させるような機能を持つ神経系が存在し、これが経過とともに次第に機能障害を来していく、と考えると納得できる⁷。従って、双極性障害が、どのような細胞の障害であるかを明らかにすることによって、双極性障害の根本的な原因を明らかにすることができると期待される。

現在我々は、Polg トランスジェニックマウスにおいて、mtDNA欠失が蓄積している脳部位の探索を行っている。予備的なデータでは、いわゆる大脳辺縁系と呼ばれる、情動に関わる脳部位などに、mtDNA欠失が選択的に蓄積している様子が観察された(高田ら、未発表データ)。

今後、これらの脳部位における分子病理学的変化を、DNAマイクロアレイなどを用いて明らかにしていく予定である。このマウスにおける組織学的変化を免疫組織化学的手法により明らかにすることができれば、双極性障害患者の死後脳で同じ検討を行っていきたいと考えている。双極性障害に特異的な脳の形態学的変化を明らかにすることができれば、いよいよこれまで精神症状のみで定義されてきた精神疾患を、脳のレベルで定義することが可能になると期待される。

DSM という操作的診断基準の登場は、生物学的精神医学を推進させたが、精神疾患の病理学的な再定義は、新しい時代の精神医学のスタートとなることであろう。

その発見から 2000 年以上経過しているにもかかわらず、未だ原因不明なままであった双極性障害(躁うつ病)という謎の病気の原因解明は、いよいよ射程内に入りつつあると言えよう。

謝辞

本論文で述べた研究は、加藤忠史チームリーダー、笠原和起副チームリーダー、現研究員の窪田美恵、福家聡、および研究員として在籍した岩本和也、垣内千尋、宗像可枝、林朗子に加え、多くのスタッフにより行われました（テクニカルスタッフ：石渡みずほ、磯野露子、上田（林）順子、亀谷瑞枝、小森敦子、中野陽子、文東美紀、宮内妙子、森加奈子、小野寺陽一、荒徹昭、須永史子、リサーチアソシエイト： 数野安亜、鷺塚伸介、ジュニアリサーチアソシエイト：高田篤、栃木衛、大学院生：倉富剛、菅原裕子研究員：黒田公美）。

本研究に参加してくれた多くの患者さん、およびご家族の方々、および対照者として研究に参加して下さった方々に、心より感謝申し上げます。

また、本研究は、理化学研究所運営費交付金に加え、文部科学省科学研究費、厚生労働省厚生労働科学研究費などの公的研究費により助成していただきました。こうした基礎研究を支援して下さっている納税者の皆さまに心より感謝申し上げます。

また、本研究を支えてくれた、理化学研究所脳科学総合研究センター・研究基盤センターのスタッフの皆様、および我々の研究の推進に日夜ご尽力いただいている、脳科学研究推進部の皆様に、心より感謝申し上げます。

また、これらの研究は、NARSAD、先進医薬研究振興財団、武田科学振興財団などの団体の援助をいただきました。関係の皆さまに感謝申し上げます。

これらの研究を共に進めてくれた多くの国内外の共同研究者に感謝致します。

主な共同研究者の方々（敬称略、順不同）

帝京大学 南光進一郎

NTT 病院 秋山剛

大阪大学 橋本亮太

藤井久彌

札幌医科大学 橋本恵理、鶴飼渉、齋藤利和

理化学研究所脳科学総合研究センター

分子神経形成研究チーム 古市貞一

分子精神科学研究チーム 吉川武男、服部栄治、豊田倫子

山田和男、岩山佳美

細胞機能探索技術開発チーム 宮脇敦史、永井健治（現 北海道大学）

国立精神・神経医療研究センター

神経研究所 疾病研究第3部 功刀浩、飯島良味

精神保健研究所 稲田俊也（現 晴和病院）

藤田保健衛生大学 岩田仲生

名古屋大学 尾崎紀夫

松沢病院 岡崎祐士

岡山大学 氏家寛（現 うじけクリニック）

東京女子医科大学 石郷岡純

九州大学 神庭重信

東京大学 笠井清登、山末英典、佐々木司、梅景正、

加藤進昌（現 昭和大学）、松尾幸治（現 山口大学）

北海道大学 久住一郎、増井拓哉

浜松医科大学 森則夫、中村和彦、岩田泰秀、三邊義雄（現 金沢大学）

名古屋大学 鍋島俊隆（現 名城大学）

UCLA Daniel Geschwind, Michael Oldham

McGill University Michael Meaney

ConLiGen (M. Alda, M Bauer, F McMahon, T. Schulze, 他)

Helsinki University Anu Suomalainen Wartiovaara

文献

1. Goodwin, F.K., and Jamison, K.R. (2007) *Manic-Depressive Illness. Second Edition.* Oxford University Press
2. 加藤忠史 (2009) 双極性障害 躁うつ病への対処と治療. ちくま新書
3. Ferreira, M.A., *et al.* (2008) Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet* 40, 1056-1058
4. Schulze, T.G., *et al.* (2009) Two variants in Ankyrin 3 (ANK3) are independent genetic risk factors for bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 14, 487-491
5. Scott, L.J., *et al.* (2009) Genome-wide association and meta-analysis of bipolar disorder in individuals of European ancestry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106, 7501-7506
6. Smith, E.N., *et al.* (2009) Genome-wide association study of bipolar disorder in European American and African American individuals. *Mol Psychiatry*
7. Kato, T. (2008) Molecular neurobiology of bipolar disorder: a disease of 'mood-stabilizing neurons'? *Trends Neurosci* 31, 495-503
8. Klein, P.S., and Melton, D.A. (1996) A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93, 8455-8459
9. Chen, G., *et al.* (1999) The mood-stabilizing agents lithium and valproate robustly increase the levels of the neuroprotective protein bcl-2 in the CNS. *J Neurochem* 72, 879-882
10. Fukumoto, T., *et al.* (2001) Chronic lithium treatment increases the expression of brain-derived neurotrophic factor in the rat brain. *Psychopharmacology (Berl)* 158, 100-106
11. Quiroz, J.A., *et al.* (2008) Mitochondrially mediated plasticity in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 33, 2551-2565
12. Kempton, M.J., *et al.* (2008) Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 65, 1017-1032
13. Kato, T. (2008) Role of mitochondrial DNA in calcium signaling abnormality in bipolar disorder. *Cell Calcium*, Jan 3; [Epub ahead of print]
14. Kato, T., *et al.* (1998) Magnetic resonance spectroscopy in affective disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 10, 133-147
15. Kato, T., *et al.* (1994) Reduction of brain phosphocreatine in bipolar II disorder detected by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy. *J Affect Disord* 31, 125-133
16. Kato, T., *et al.* (1993) Alterations in brain phosphorous metabolism in bipolar disorder detected by in vivo 31P and 7Li magnetic resonance spectroscopy. *J Affect Disord* 27, 53-59
17. Murashita, J., *et al.* (2000) Altered brain energy metabolism in lithium-resistant bipolar disorder detected by photic stimulated 31P-MR spectroscopy. *Psychol Med* 30, 107-115
18. Barbiroli, B., *et al.* (1993) Defective brain energy

metabolism shown by in vivo 31P MR spectroscopy in 28 patients with mitochondrial cytopathies. *J Cereb Blood Flow Metab* 13, 469-474

19. Suomalainen, A., *et al.* (1992) Multiple deletions of mitochondrial DNA in several tissues of a patient with severe retarded depression and familial progressive external ophthalmoplegia. *J Clin Invest* 90, 61-66

20. Kato, T., *et al.* (1997) Increased levels of a mitochondrial DNA deletion in the brain of patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 42, 871-875

21. Kato, T., and Kato, N. (2000) Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2, 180-190

22. Kazuno, A.A., *et al.* (2006) Identification of Mitochondrial DNA Polymorphisms That Alter Mitochondrial Matrix pH and Intracellular Calcium Dynamics. *PLoS Genet* 2, 1167-1176

23. Kakiuchi, C., *et al.* (2005) Quantitative analysis of mitochondrial DNA deletions in the brains of patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 8, 515-522

24. Fuke, S., *et al.* (2008) Quantitative analysis of the 4977-bp common deletion of mitochondrial DNA in postmortem frontal cortex from patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Neurosci Lett* 439, 173-177

25. Sabunciyan, S., *et al.* (2007) Quantification of total mitochondrial DNA and mitochondrial common deletion in the frontal cortex of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *J Neural Transm* 114, 665-674

26. Konradi, C., *et al.* (2004) Molecular evidence for mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 61, 300-308

27. Iwamoto, K., *et al.* (2005) Altered expression of mitochondria-related genes in postmortem brains of patients with bipolar disorder or schizophrenia, as revealed by large-scale DNA microarray analysis. *Hum Mol Genet* 14, 241-253

28. Munakata, K., *et al.* (2005) Mitochondrial DNA 3243A>G mutation and increased expression of LARS2 gene in the brains of patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 57, 525-532

29. Munakata, K., *et al.* (2004) Mitochondrial DNA 3644T-->C mutation associated with bipolar disorder. *Genomics* 84, 1041-1050

30. Kasahara, T., *et al.* (2006) Mice with neuron-specific accumulation of mitochondrial DNA mutations show mood disorder-like phenotypes. *Mol Psychiatry* 11, 577-593, 523

31. Zhang, D., *et al.* (2000) Construction of transgenic mice with tissue-specific acceleration of mitochondrial DNA mutagenesis. *Genomics* 69, 151-161

32. Van Goethem, G., *et al.* (2001) Mutation of POLG is associated with progressive external ophthalmoplegia characterized by mtDNA deletions. *Nat Genet* 28, 211-212

33. Siciliano, G., *et al.* (2003) Autosomal dominant external

ophthalmoplegia and bipolar affective disorder associated with a mutation in the ANT1 gene. *Neuromuscul Disord* 13, 162-165

34. Fattal, O., *et al.* (2007) Psychiatric comorbidity in 36 adults with mitochondrial cytopathies. *CNS Spectr* 12, 429-438

35. Kubota, M., *et al.* (2006) Abnormal Ca²⁺ dynamics in transgenic mice with neuron-specific mitochondrial DNA defects. *J Neurosci* 26, 12314-12324

36. Kubota, M., *et al.* (2010) Therapeutic implications of down-regulation of cyclophilin D in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 1-14

37. Iwamoto, K., *et al.* (2004) Molecular characterization of bipolar disorder by comparing gene expression profiles of postmortem brains of major mental disorders. *Mol Psychiatry* 9, 406-416

38. Kato, T., *et al.* (2005) Gene expression and association analyses of LIM (PDLIM5) in bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 10, 1045-1055

39. Iwamoto, K., *et al.* (2004) Expression of HSPF1 and LIM in the lymphoblastoid cells derived from patients with bipolar disorder and schizophrenia. *J Hum Genet* 49, 227-231

40. Iga, J., *et al.* (2006) Gene expression and association analysis of LIM (PDLIM5) in major depression. *Neurosci Lett* 400, 203-207

41. Shi, J., *et al.* (2008) PDLIM5 and susceptibility to bipolar disorder: a family-based association study and meta-analysis. *Psychiatr Genet* 18, 116-121

42. Tkachev, D., *et al.* (2003) Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet* 362, 798-805

43. Iwamoto, K., *et al.* (2005) DNA methylation status of SOX10 correlates with its downregulation and oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia. *J Neurosci* 25, 5376-5381

44. Iwamoto, K., *et al.* (2006) A family-based and case-control association study of SOX10 in schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 141B, 477-481

45. Peirce, T.R., *et al.* (2006) Convergent evidence for 2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase as a possible susceptibility gene for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 63, 18-24

46. Iwamoto, K., *et al.* (2008) Effect of a functional single nucleotide polymorphism in the 2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase gene on the expression of oligodendrocyte-related genes in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 62, 103-108

47. Oldham, M.C., *et al.* (2008) Functional organization of the transcriptome in human brain. *Nat Neurosci* 11, 1271-1282

48. Kakiuchi, C., *et al.* (2003) Impaired feedback regulation of XBP1 as a genetic risk factor for bipolar disorder. *Nat Genet* 35, 171-175

49. Hayashi, A., *et al.* (2009) Aberrant endoplasmic reticulum stress response in lymphoblastoid cells from patients with bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 12, 33-43

50. So, J., *et al.* (2007) Impaired endoplasmic reticulum stress response in B-lymphoblasts from patients with bipolar-I disorder. *Biol Psychiatry* 62, 141-147
51. Cichon, S., *et al.* (2004) Lack of support for a genetic association of the XBP1 promoter polymorphism with bipolar disorder in probands of European origin. *Nat Genet* 36, 783-784; author reply 784-785
52. Kakiuchi, C., *et al.* (2006) XBP1 induces WFS1 through an endoplasmic reticulum stress response element-like motif in SH-SY5Y cells. *J Neurochem* 97, 545-555
53. 加藤忠史 (2003) Wolfram 病と気分障害. *分子精神医学* 3, 89-93
54. Kato, T., *et al.* (2008) Behavioral and gene expression analyses of Wfs1 knockout mice as a possible animal model of mood disorder. *Neurosci Res* 61, 143-158
55. Barrientos, A., *et al.* (1996) Autosomal recessive Wolfram syndrome associated with an 8.5-kb mtDNA single deletion. *Am J Hum Genet* 58, 963-970
56. Yoshida, H., *et al.* (2001) XBP1 mRNA is induced by ATF6 and spliced by IRE1 in response to ER stress to produce a highly active transcription factor. *Cell* 107, 881-891
57. Hayashi, A., *et al.* (2007) The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-induced XBP1 splicing during brain development. *J Biol Chem* 282, 34525-34534
58. Hayashi, A., *et al.* (2008) Attenuated BDNF-induced upregulation of GABAergic markers in neurons lacking Xbp1. *Biochem Biophys Res Commun* 376, 758-763
59. Benes, F.M., *et al.* (1998) A reduction of nonpyramidal cells in sector CA2 of schizophrenics and manic depressives. *Biol Psychiatry* 44, 88-97
60. Kuratomi, G., *et al.* (2008) Aberrant DNA methylation associated with bipolar disorder identified from discordant monozygotic twins. *Mol Psychiatry* 13, 429-441
61. Rezin, G.T., *et al.* (2009) Mitochondrial dysfunction and psychiatric disorders. *Neurochem Res* 34, 1021-1029
62. Shao, L., *et al.* (2008) Mitochondrial involvement in psychiatric disorders. *Ann Med* 40, 281-295
63. Stork, C., and Renshaw, P.F. (2005) Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder: evidence from magnetic resonance spectroscopy research. *Mol Psychiatry* 10, 900-919
64. Young, L.T. (2007) Is bipolar disorder a mitochondrial disease? *J Psychiatry Neurosci* 32, 160-161
65. Rollins, B., *et al.* (2009) Mitochondrial variants in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *PLoS One* 4, e4913
66. Regenold, W.T., *et al.* (2009) Elevated cerebrospinal fluid lactate concentrations in patients with bipolar disorder and schizophrenia: implications for the mitochondrial dysfunction hypothesis. *Biol Psychiatry* 65, 489-494
67. Naydenov, A.V., *et al.* (2007) Differences in lymphocyte electron transport gene expression levels between subjects with

bipolar disorder and normal controls in response to glucose deprivation stress. *Arch Gen Psychiatry* 64, 555-564

68. Mancuso, M., *et al.* (2008) Autosomal dominant psychiatric disorders and mitochondrial DNA multiple deletions: report of a family. *J Affect Disord* 106, 173-177

69. Post, R.M., and Weiss, S.R. (1989) Sensitization, kindling, and anticonvulsants in mania. *J Clin Psychiatry* 50 Suppl, 23-30; discussion 45-27