

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：双極性障害の神経病理学に基づく診断法の開発
2. 研究開発代表者： 加藤忠史（国立研究開発法人理化学研究所脳科学総合研究センター）
3. 研究開発の成果

福島県立医科大学では、ブレインバンク事業において、双極性障害患者の生前登録を進め、平成27年末までに計44名の双極性障害患者が登録され、本研究の取り組みにより双極性障害患者の登録は大きく増加した。一方、実際の死後脳の集積に関しては、平成27年末までに7名の双極性障害患者の脳が集積された。悪性腫瘍への罹患を機に生前登録し、遠方で亡くなったにもかかわらず、入院していた病院との連携により、剖検につながった至ったケースもあった。

国立精神・神経医療研究センターでは、保存されていた双極性障害患者のパラフィン包埋脳組織ブロックを用いて、神経変性のマーカーにより、免疫組織化学的な変化を評価した。代表的な脳部位について、標準的な手法により染色を行い、病理学的診断を行うと同時に、嗜銀顆粒の密度/分布を評価した。その結果、双極性障害では嗜銀顆粒のステージが高く、対照群に比して、若年より、高いステージの嗜銀顆粒を示すことが確認され、若年の双極性障害患者群においては嗜銀顆粒が扁桃核、縫線核、青斑核等に多いなどの特徴から、タウオパチーが一部の症例に関係していることがわかった。

高齢者ブレインバンクでは、在宅高齢者支援救急総合病院の特質を生かし、高齢者コホート全体の死後脳リソースを構築しているが、リソースの中に気分障害も一定の頻度で存在することから、剖検例において、精神科専門医による病歴の後方視的な確認により臨床診断を確認し、気分障害例の半脳凍結リソースの構築を行った。これまでに、双極性障害半脳凍結例4例、うつ病例6例が抽出された。登録例は全例、高齢者ブレインバンクプロトコールに従い老化性蛋白の網羅的検討を行い、双極性障害はタウオパチー2例、著変なし2例、うつ病はタウオパチー2例、脳血管障害2例、神経病理学的有意所見なし2例であった。

理化学研究所脳科学総合研究センターでは、気分障害モデルマウスを用いて開発した、ミトコンドリアDNA(mtDNA)欠失蓄積に伴い、mtDNAにコードされたシトクロムc酸化酵素(COX)蛋白サブユニットが減少している細胞(COX陰性細胞)を免疫組織化学的に検出する方法を用いて、視床室傍核においてmtDNA欠失が特に多く蓄積していることを見いだすと共に、この所見を元に、COX陰性細胞をヒト死後脳で検出する方法の確立を進めた。同じ所見が患者死後脳でも見られるかどうかを確認する目的で、まずマウスの視床室傍核と相同な部位がヒト脳ではどこにあたるのか、解剖学的な特徴付けを進めた。双極性障害患者6名および対照群6名の視床室傍部を含むことが確認できた切片において検討を進めたところ、一部の患者でCOX陰性細胞を認めた。