

理研など

リチウムの作用解明に光 イノシトール枯渇マウス発見

理化学研究所と国立精神・神経医療研究センターの研究グループは、躁うつ病（双極性障害）の治療に用いられる気分安定薬「リチウム」のピタミン様物質「イノシトール」を介した作用メカニズムの一端を、細胞内イノシトール枯渇マウ

スを用いて解明した。ま

た、イノシトールの合成経路が補養類の下顎の形成に関わることも発見した。今後、同マウスを利用することで、新規薬剤開発や副作用形成のメカニズムの解明が進むことが期待できる。

2大精神病の一つとされる躁うつ病は、一生の間

に断続的かつ状態の極端な気分の「波」が繰り返して起きる状態。治療には、気分の波を穏やかにする気分安定薬が用いられている。リチウムは、気分安定薬として最も古く、ある種の酵素の働きを抑える効果がある。しかし、その作用メカニズムは分かっていなかった。

そこで今回、同研究グループは、理研バイオリソースセンター（BRC）が保持・管理する、遺伝子変異マウスライブラリーから二つあるイノシトールモノフォスファターゼ遺伝子の一つ

「Inua1」に変異を持つ系

統を探索した。

その結果、イノシトールモノフォスファターゼの酵素活性が検出できないほど弱くなるマウス「細胞内イノシトール枯渇マウス（T95K変異体：95番目のスレオニンというアミノ酸がリジンに変化）」を発見した。

そこです、成長後の細胞内イノシトール枯渇マウスの行動を観察したところ、野生型マウスと比較して、動きが活発になり、昼夜リズムが乖離することを発見した。こうした行動変化は、リチウムを正常マウスに投与した場合に起きる変化と類似していた。

リチウムを投与した正常マウスと、細胞内イノシトール枯渇マウスの双方が、類似の行動変化を起すことから、気分安定薬としてのリチウムの働きが、イノシトールモノフォスファターゼの働

きを抑えることによるものであると推察できた。

続いて、妊娠中の母マウスから出産直前（胎生18・5日）の段階で細胞内イノシトール枯渇マウスを取り出して調べたところ、下顎がほとんど形成されていなかった。顎の形作りがダイナミックに起きる胎生14・5日の段階でも、下顎の形成不全をはっきり観察できることから、下顎の形成の初期段階ですでに何らかの異常が起きていることが分かった。

細胞内イノシトール枯渇マウスを妊娠中の母マウスにイノシトール溶液を飲ませたところ、その異常は回復した。これらのことから、顎の形成異常は、Irfp1遺伝子の変異による細胞内イノシトールの減少のためだと結論した。この知見は顎の形成に対するイノシトールの役割を示した最初の成果といえる。

今回の成果は、イノシトール枯渇がどのようにして気分の安定につながっているのかを分子レベル、神経のネットワークのレベルで理解するのに役立つ。さらに、こうした研究を進め、画期的な治療薬の発見、気分障害そのものの成り立ちの解明につながっていくものと考えられる。