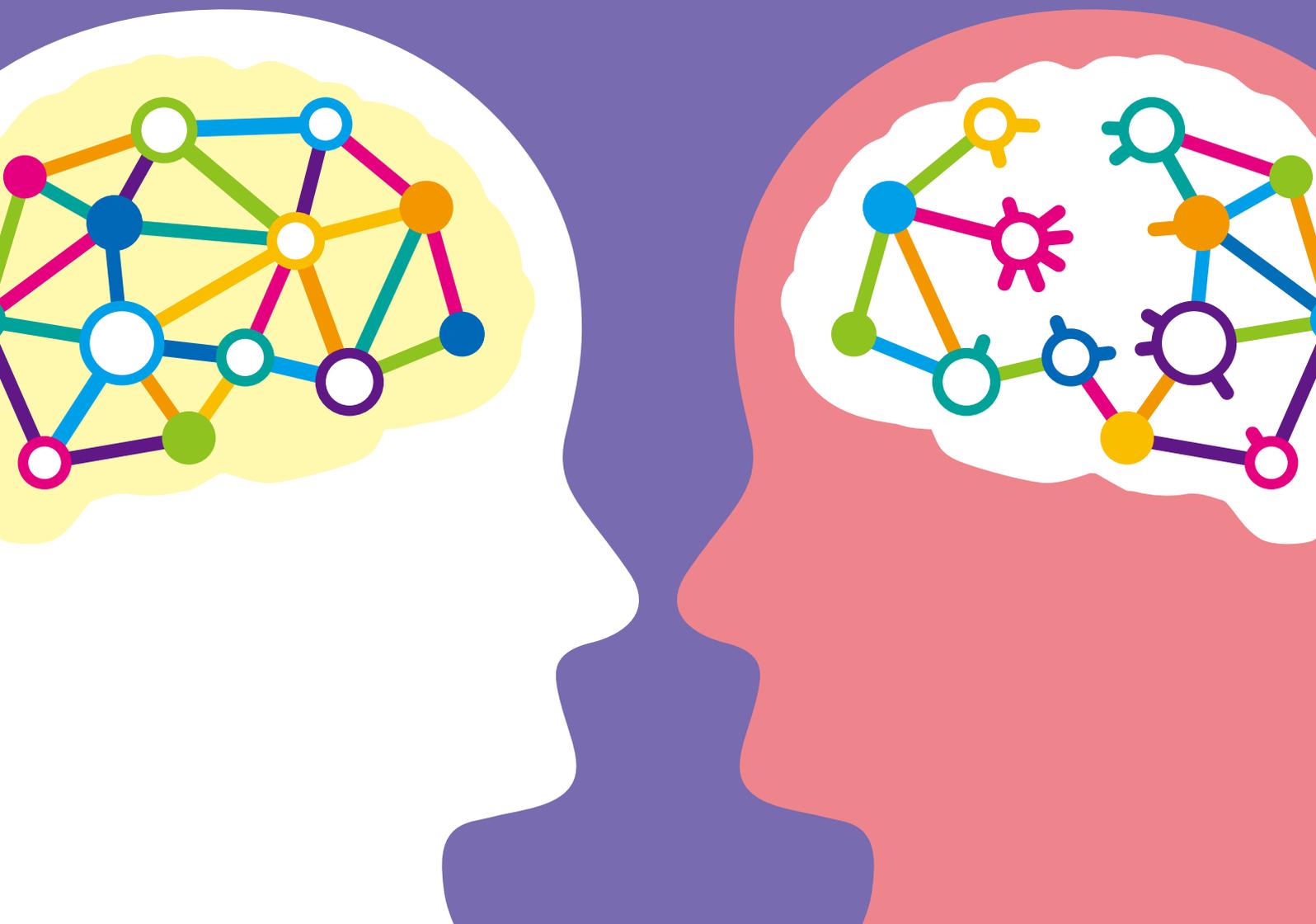


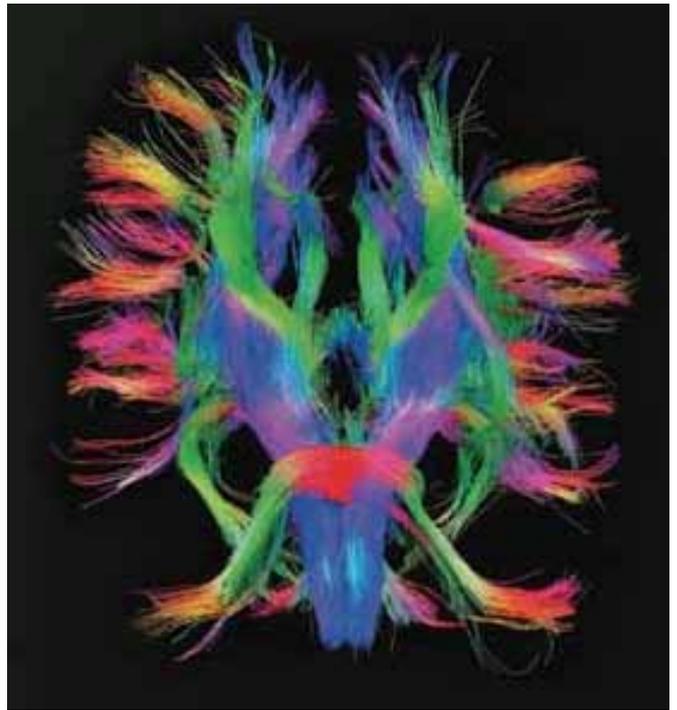
精神疾患研究の今

なぜ、精神疾患研究を進める
必要があるのか?

—新学術領域マイクロ精神病態の役割—

うつ病とは何か





脳神経伝達のイメージ

Science 2013

CONTENTS

02 なぜ今、精神疾患研究を進める必要があるのか？ —新学術領域マイクロ精神病態の役割—

喜田 聡

06 うつ病とは何か

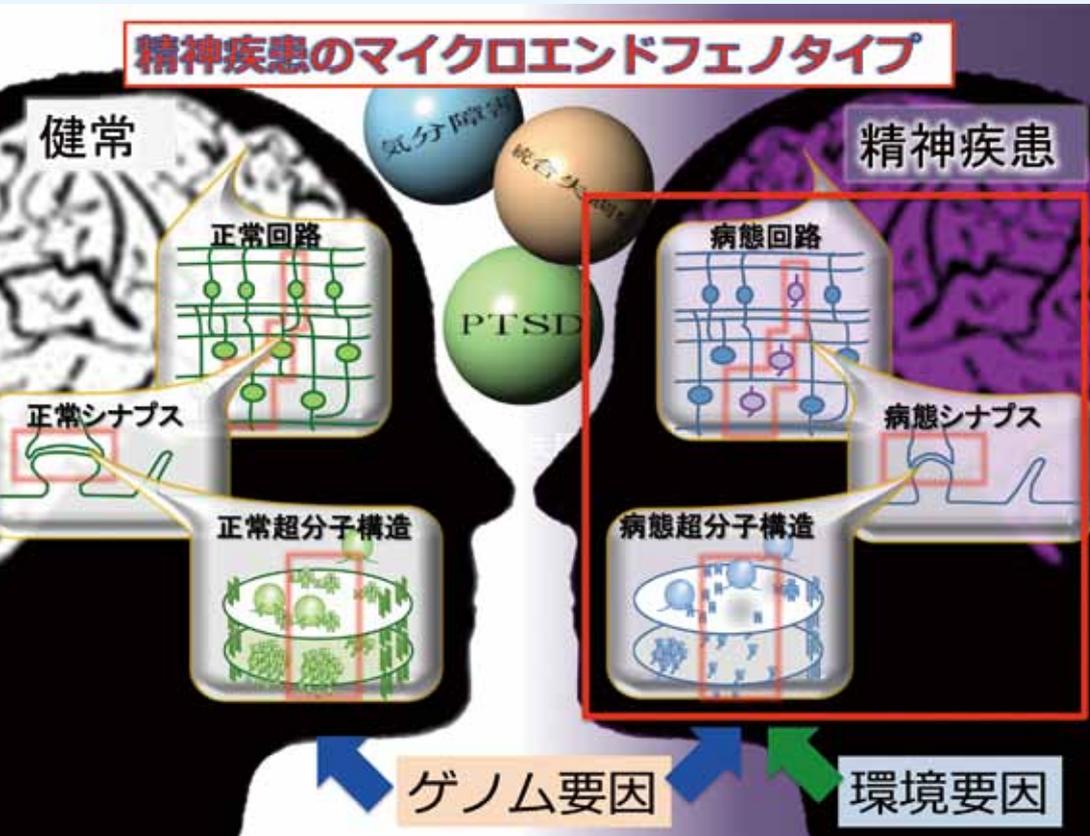
加藤 忠史

こちらからのページは一般の方々に向けた精神疾患や精神疾患研究の解説となっております。

なぜ今、精神疾患研究を進める必要があるのか？

—新学術領域マイクロ精神病態の役割—

新学術領域代表…東京農業大学応用生物科学部教授 喜田 聡



平成24年度文部科学省科学研究費補助金の新学術領域(領域提案型)に「マイクロエンドフェノタイプによる精神病態学の創出」が採択されました。この新学術領域には東京農業大学、東北大学、理化学研究所、東京大学、千葉大学、新潟大学、などの研究グループが参加しており、総勢37名の研究者で構成されています。平成28年度までの5年間の総予算は直接経費11億3千5百万円となっています。ニュースレター第一号の企画として、なぜ、今このような精神疾患の基礎研究が推進される必要があるのかを社会的な背景も含めて説明します。

精神疾患とは

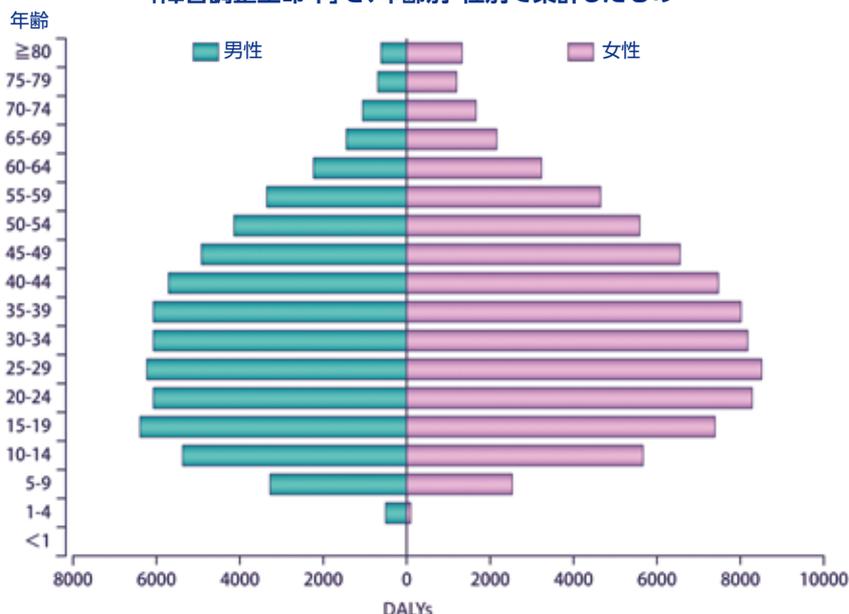
精神疾患がどのような病気か

あるのかは、実はあまり世間には浸透していません。しかし、精神疾患は、2011年に国内五大疾患の一つと認定されたメジャーな病気なのです。精神疾患と言われると、うつ病をイメージする人は多いと思いますが、うつ病の生涯有病率(生涯の中で発症する人の割合)は約1割にも上ります。また、震災や事故などの恐怖体験が原因となって発症する心的外傷後ストレス障害(PTSD)の生涯有病率も約1割、かつては、精神分裂病と呼ばれた統合失調症の生涯有病率は約1%です。すなわち、これら三つの精神疾患の生涯有病率を合計すると約2割となり、実に国民の5人に1人が一生に一度はこれらの精神疾患を経験すると試算されます。

自閉症などを含む発達障害も

広義には精神疾患と捉えられる場合もありますが、発達障害と精神疾患ではその発症のメカニズムは大きく異なっています。発達障害は遺伝子変異(遺伝要因)、すなわち、個人の遺伝子配列を原因とする疾患です。一方、精神疾患の発症は遺伝要因によってのみ決定されるわけではなく、環境要因が強く影響します。例えば、うつ病には社会的なストレスが大きく影響し、PTSDは偶然に遭遇する恐怖体験によって発症します。このように精神疾患は、遺伝要因と環境要因が揃うこと(複合的要因)によって発症する病気です。遺伝要因は遺伝子を詳細に調べれば答えが得られる生物学的な課題と言えますが、社会的ストレスのような環境要因はわかりやすい数値で表すことができない難題です。生活

2010年度における、すべての精神疾患および薬物依存による「障害調整生命年」を、年齢別・性別で集計したもの



障害調整生命年 (疾患による損失を、寿命の短縮のみでなく、健康でない状態で生活することで失われる年数を考慮して定量化したもの) Lancet 2013

習慣病も食生活といった環境要因に影響されますが、精神疾患の場合、言葉にすら言い表せない環境要因が特に強く影響します。このような点が精神疾患の解明を困難にしています。

目に見えない病気

我々の身の回りのほとんどの

疾患は、その発症メカニズムが不明であったり、治療方法が開発されていなかったとしても、発症して体に起こる変化、すなわち、病態は明らかになっています。例えば、ガンでは悪性腫瘍ができる、糖尿病では血糖値が高くなったり、インスリンができなくなったりして、病態は明確です。一方、

精神疾患と同じ脳の病気ですが、神経変性疾患と分類されるアルツハイマー病では脳の萎縮や老人斑が観察され、パーキンソン病ではドーパミンを産生する神経細胞が少なくなるなど、病態が既に明らかにされています。そのため、このような病態が生じるメカニズムを解明することが病気の理解と治療法開発に繋がると考えられ、多くの基礎研究が行われています。一方、精神疾患の病態は不明のままです。脳機能に異常が生じていることは明らかなのですが、脳内にどのような異常が存在しているのかわかっていないのです。そのため、精神疾患の病状は精神科医による面接によつて診断されており、血液検査も、脳画像診断も通常行われません。このように、症状をわかりやすく表現することができないことも精神疾患の問題点となっています。打撲、捻挫、骨折のように、病状の度合いが簡単にイメージできればよいのですが、目に見えない病気であるが故に解決の糸口が見えていません。

うつ病の症状として最も重篤なのは自殺であり、国内の自殺者は年間約3万人にもなります。

社会で活躍すべき人材がうつ病で失われていることは大きな社会的損失であり、このような現状から鑑みても、精神疾患のメカニズムが解明され、その治療方法が開発されることが急務となっています。

精神疾患研究の難しさ

ガンや糖尿病などの他の五大疾患に比較すると精神疾患の解明は大きく遅れています。先に記したように、環境要因が発症原因となっていること、また、精神疾患の病態が目に見えていないことは、解明を遅らせている主要な原因です。精神疾患の研究には、これ以外にも様々な問題点が存在します。まず、精神疾患の生体試料、すなわち、研究に用いる材料の入手が困難なことです。例えば、ガン研究では、簡単な設備があれば、ガン細胞を入手し、容易に研究を行うことができます。これに対して、精神疾患では、たとえば患者さんの脳から神経細胞を取り出せたとしても、永続的に培養し続け解析することはほとんど不可能です。現在、精神疾患唯一とも言えるヒトの脳の試料は死後脳です。ブレインバンク等

の整備が進められていますが、技術的にも扱いが難しく、解析できる量にも制限があります。

次の問題点として、モデル動物を用いた精神疾患研究にも限界があることです。現在、様々な遺伝子操作マウスが開発され、「うつ病モデル」や「統合失調症モデル」と呼ばれるマウスも続々と発表されています。しかし、人間のような精神活動を行っておらず、言葉を発しない動物では、精神疾患をどこまで反映したモデルであるかの見極めが非常に難しいのです。その結果として、現在の精神疾患研究では、動物を主体とする研究と、ヒトを対象とする研究がうまく連携しているとは言えません。

さらに深刻な問題は、精神疾患研究に携わる研究者数が特に少ないことです。現在、精神疾患研究の中心は医学系研究機関、それもその中の一部を中心に行われているに過ぎません。しかし、一方、ガンや糖尿病(生活習慣病)などの研究者は、医学部以外でも、農学系や工学系まで幅広く存在しています。これは、基礎研究者からすれば、精神疾患はとつつきにくく、研究しようにも

試料も手に入り難いことが原因となつています。その結果として、精神疾患は我々にとつて非常に身近な病気でありながらも、日中は診察業務を行う精神科医が忙しさに立ち向かいながら基礎研究を進めざるを得ない惨状が続いています。

新学術領域の取り組み

脳は神経細胞(ニューロン)を中心に構成されています。ニューロン同士はシナプスで結ばれ、シナプスを介して情報を伝達します。すなわち、ニューロンは、シナプスを介して多くのニューロンから情報を受け取り、逆に他の多くのニューロンに情報を伝達しています。その結果として、脳の中にはニューロンによって構成される千差万別のルートが存在する回路(神経回路)が作られており、この神経回路の働きにより、我々は日々の精神活動を営んでいます。

な容易に観察できる特徴は見つかっていないのです。また、先にも記したように環境要因も影響しているため、遺伝子の配列を調べただけでは、病態を予測することは難しいのです。しかし、精神疾患においても、脳に異常が起こっていることはハッキリしています。従つて、以上の点に基づいて、消去法によって考察すると、精神疾患の病態は容易に目で観察できないレベルに潜んでいることが予測されます。そこで、この新学術領域では、精神疾患の謎を解き明かす鍵となる病態は、目に見えないレベルの神経細胞の変質、シナプス伝達の不具合、あるいは、細胞内の分子動態の異常などにあると考えて、神経回路・神経細胞分子動態レベルの目に見えない精神疾患の病態のことを「精神疾患のマイクロエンドフェノタイプ」と名付けました。この学術領域では、このマイクロエンドフェノタイプを見つげ出すことを共通目標として、精神疾患の病態を明らかにしようとしています。

組織を顕微鏡でどんなに眺めても見つからないような小さな病態を発見するには、今見えないものを見るようにする工夫が必要です。従つて、この難題に挑戦するには、基礎研究の叡智を結集する必要があります。そこで、様々な基礎研究者の集合体を結成するために、この新学術領域が発足したのです。この新学術領域には、喜田以外には、吉川武男(理化学研究所)、廣瀬謙造(東京大学)、林(高木)朗子(東京大学)、加藤忠史(理化学研究所)、橋本謙二(千葉大学)、富田博秋(東北大学)、那波宏之(新潟大学)、岩本和也(東京大学)が計画研究代表者、鶴飼渉(札幌医科大学)の各氏が計画研究分担者として参加しています。この中には、医師免許を持った研究者も含まれますが、基本的には、全員が基礎研究に取り組んでいる研究者です。すなわち、この領域は、精神疾患に対する造詣が深いものの、パラエティーあふれる基礎研究者の集合体となっています。

この新学術領域では、マイクロエンドフェノタイプを突き止め、なぜ、マイクロエンドフェノタイプが生じたかを調べるために、最新技術を開発しながら、研究を進めます。この領域における斬新なプロジェクトの例を紹介しましょう。例えば、精神疾患における生



体試料の制限を補うため、山中伸弥先生のノーベル賞受賞で話題となったiPS細胞を利用して、具体的には、精神疾患患者さんの体細胞からiPS細胞を作製し、この細胞を使って培養細胞レベルの精神疾患研究を行います。この領域では、iPS細胞をうまく利用することで、次世代型

スを作製することも計画してい

ます。また、光を使って神経細胞の働きをコントロールする技術、生きた細胞の中の小さな分子の集合体の構造を観察する超分子イメージングの技術なども開発する予定です。以上のような最新かつ最先端の技術を活用して、マイクロエンドフェノタイプの謎に迫ります。このような技術の開発は、精神疾患研究のみならず、様々な基礎研究に応用することができて、国内外の研究に大きな影響を及ぼすことでしょう。

また、この新学術領域では、ヒトを対象とする研究と動物を対象とする研究がうまく連携しながら研究を進めることが計画されています。ヒト対象の研究の制限と、動物対象の研究の限界とを、補い合いながら研究を進展させ

模索されるのです。

さらに、2012年の秋に公募研究の募集が行われ、2013年4月に高い倍率から採択された26の公募研究班が全国から加わりました。公募研究の募集と採択を通して、これまで精神疾患研究に従事してこなかった基礎研究者が精神疾患研究に新たに参入するきっかけになったものと期待しています。以上のように、本領域の立ち上げがきっかけとなって、生活習慣病やガン研究のように、医学系のみならず、幅広い研究分野が一丸となつて、様々な視点からの精神疾患研究を進める体制が創り出されることを願っています。

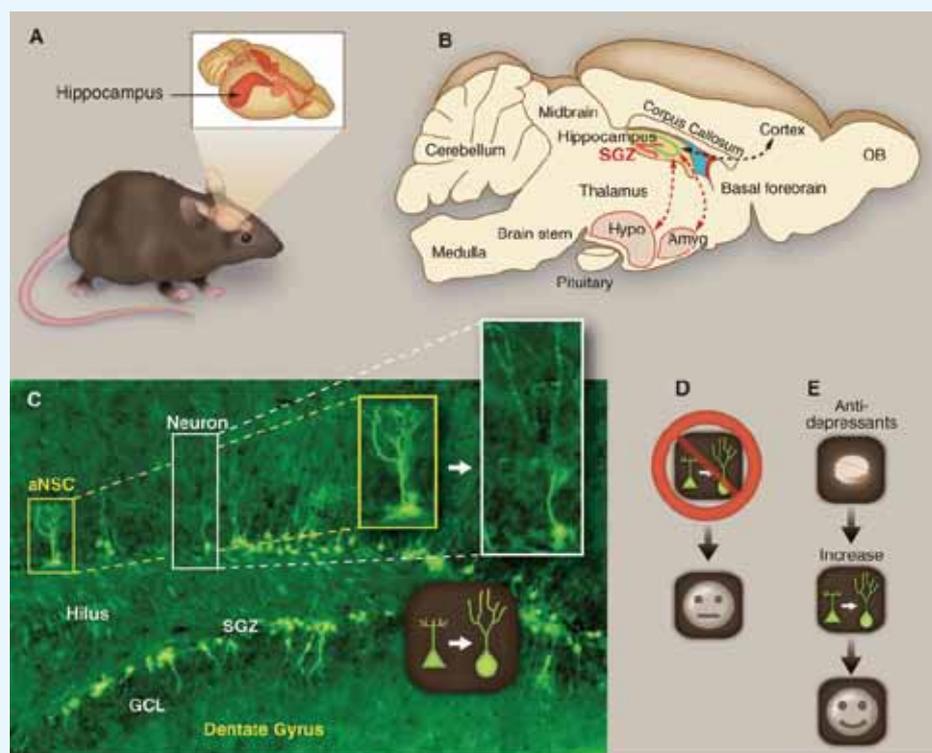
精神疾患が抱える社会的問題

精神疾患のメカニズムが不明であることも大きく影響していると思われるが、「精神疾患Ⅱ脳の病気」との理解は社会においてもまだまだ浸透しているとは言えません。元巨人軍投手の桑田真澄さんが「水を飲むとぼてる」と言われ、部活動中は水を飲むことが禁止されていて、こっそり便器の水を飲んだことがある」と

コメントしていました。現在では

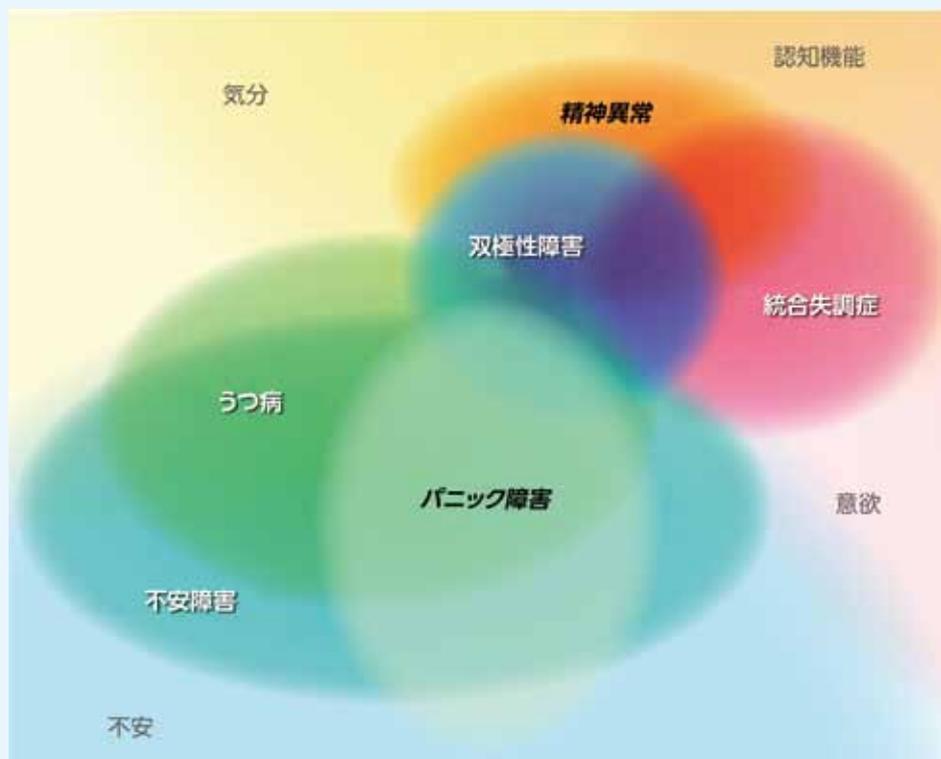
考えられないことですが、スポーツ医学が浸透していなかった数十年前では、炎天下での運動中に水分摂取を禁止されるといったような、今では全く考えられないことも普通に行われていたわけです。この状況は、現在の精神疾患にも当てはまっていると言えるでしょう。痛みや苦しみが見えにくいいため、脳の中に病変がある病気になるにも関わらず、「気合いが足りない」、「説得すれば何とかなる」、「こころの持ち方次第でどうとでもなる」と考えられているケースも多いのが現実です。しかし、精神疾患は、理性では理解していても、心と体が言うことを聞かない病気であるが上、現代の深刻な社会問題となっているわけです。このような精神疾患に対する社会的な理解不足を解消することも、この新学術領域の使命と考えています。そのために、若者向けの様々なアウトリーチ活動も企画しています。この領域の活動をを通して、次世代の研究者を育成しつつ、一方で、精神疾患に対する社会的理解を浸透させることによって、10年後、20年後には、現在を振り返り、「あの頃

は何も知らなかった」と懐かしむような社会変革に貢献することがこの新学術領域の最も重要な目的です。



脳:回路-シナプス-細胞
Science 338, 72, 72-75 (2012)
Amelia J. Eisch and David Petrik

うつ病とは何か



精神疾患のオーバーラップのイメージ

Nature Reviews Genetics 9, 527-540 (July 2008)
Psychiatric genetics: progress amid controversy
Margit Burmeister, Melvin G. McInnis & Sebastian Z. A. Nvllner

うつ病とは

うつ病は、精神疾患の中でも頻度が高く、長期休職の最大の要因になっているなど、国民の健康において、大きな課題であると言えます。

しかしながら、「うつ病」という確固たる病気が存在するのか、そしてうつ病とはどのような病気であるのか、といったことになると、難しい点が多く残っています。

がんや脳梗塞などの医学研究では、動物モデルが広く使われています。肉眼でも顕微鏡でも見えるがんや脳梗塞が、人と動物で共通であることを疑う人はいないでしょう。

ところが、うつ病の場合は、そもそも動物もうつ病になるのかどうかわからないこと自体、はっきりしません¹⁾。野生環境の動物に、うつ

病があるのかどうかわからないかもしれません。もし野生動物が、食欲がないので食べられない、動作がゆっくりになって動けない、という症状が現れたら、捕食者に捕らわれてしまつて、生きていけないかも知れません。そう考えると、うつ病は、互いに助け合つて生きていく人間だからこそ、存在しうる病気なのかも知れません。

うつ病の動物モデルがたくさん提案されていますが、動物で、抑うつ気分、自責感、希死念慮といった主観的な側面を評価することは、今後とも難しいと思われる。一方、目に見える脳の変化はどうか、という点、それもありません。主観的な側面が分からないので、脳で人と同じうつ病であることを確認したいところですが、そもそも人のうつ病における脳の異常がわかっていないからこそ、動

物で研究しようとしている訳です。ここに、うつ病研究の最大の困難があります。

うつ病の診断

現状で、「うつ病」と言つた時には、米国精神医学会のDSM診断基準では、「大うつ病性障害」をさすといつてよいでしょう。「大うつ病性障害」は、抑うつ気分、興味・喜びの喪失という2つの中核症状のうちいずれかを含み、体重減少または増加(食欲の変化)、不眠または過眠(睡眠の変化)、精神運動抑制(動作や考えがゆっくりになる)または焦燥(じつとしていられない)、易疲労性、という4つの身体症状、集中困難、罪責感、希死念慮という3つの精神症状、合わせて9つの症状のうち、5つ以上が、1日中、毎日、2週間以上存在することが条件になります。さ

理化学研究所・脳科学総合研究センター・チームリーダー 加藤 忠史

大うつ病エピソードの診断基準の概略

A	1日中続き、どんなにいいことがあっても改善しないような嫌な気分(抑うつ気分)または、それまで興味のもてたどんなことにも興味がなくなった状態(興味喪失)のうちの少なくともどちらかがあり、上の2つを含めて、以下の症状リストのうち、5つ以上の症状が2週間以上続くこと(ほとんどの症状は、「ほとんど毎日、一日中」存在することが必要) 1) 抑うつ気分 2) 全ての活動における興味、喜びの減退 3) 体重減少/増加または食欲減退/増加 4) 不眠/睡眠過多 5) 焦燥または制止 6) 易疲労性、気力の減退 7) 無価値感、罪責感 8) 思考力・集中力の減退、決断困難 9) 希死念慮、自殺企図
B	著しい苦痛、または社会的、職業的な機能障害を引き起こしている
C	物質(乱用薬物、治療薬)、または一般身体疾患によるものではない。(死別反応でも同様の症状が起きることがある。これらは喪失に対する反応として理解できるものである。しかし、こうした正常な反応に加えて、うつ病が存在することについても、注意深く検討すべきである。)
D	その他の精神疾患(統合失調症など)によるものではない。
E	躁病あるいは軽躁病エピソードを経験したことがない。(薬物や身体疾患によるものを除いて)

さらに、身体疾患、薬物、死別反応、そして双極性障害による場合を除いて、始めて診断に至ります。このように、大うつ病性障害とは、相当に重症な状態を示しています。抗うつ薬の臨床試験の結果を総合すると、抗うつ薬が有効なのは、このうつ病の中でも、中等症以上に相当するケースであると考えられています²⁾。

以前、うつ病啓発のために「うつ病は心のかぜ」という標語が使われたこともあって、最近では、若い人までがうつ病ではないかと

うつ病の異種性

思って受診する傾向もあります。メディアでは、会社には行けないが趣味はできる、などというケースが、「新型うつ」などと紹介されている場合もあります。言うまでもなく、このようなケースは大うつ病性障害の診断基準を満たすとは考えられません。

うつ病は、2つの病気ではなく、さまざまな原因による場合を含む、症候群のようなものです。中年の執着気質の人が昇進などをきつ

かけにして発症したメラニコリー

型(内因性)のうつ病、若年で不安障害やパニックリティー障害を伴う人が罹患しやすい非定型うつ病、冬に日照時間が短くなる地方で多く見られる季節性うつ病、高齢者の潜在性脳梗塞を伴ううつ病、認知症前駆うつ病、双極性障害(躁うつ病)の予備群である双極スペクトラムなど、さまざまな場合が含まれます。このように、うつ病にはさまざまな原因による場合を含むこと(すなわち異種性があること)は、前提として考えておかなければなりません。

現状では、こうした原因のレベルまで診断することはできないので、こうした下位分類も日常臨床には用いられていません。今後は、検査法を開発して、うつ病をもっと細かく、客観的に診断できるようにしていく必要があります。

うつ病における検査法の可能性

うつ病の検査法として、これまで最も多くの検討がなされたのは、デキサメサゾン抑制試験です³⁾。ストレスにさらされると、コルチゾールというホルモンが分泌され、身体をストレスに適応させる働き

をします。しかし、コルチゾールに

は、さまざまな副作用もあるため、私たちの身体は、いったん上昇したコルチゾールを、一定期間の後、低下させるシステムを持っています。すなわち、ネガティブフィードバックです。

デキサメサゾン抑制試験という検査は、コルチゾールと同じ働きを持つ薬を飲んでもらうと、正常であれば、コルチゾールが低下することを利用しています。内因性(メラニコリー型)うつ病では、この検査で、非抑制パターンを多く示すことが1960年代に報告され、検査法として期待されました。しかしその後、他の重症の精神疾患でも同じ所見を示すことがわかり、検査法として採用されることはありませんでした。しかし、非定型うつ病では逆に過抑制を示すことも報告されており⁴⁾、今後、やはり検査として用いられる可能性があります。

もう一つの期待されている検査法は、BDNF(脳由来神経栄養因子)です⁵⁾。抗うつ薬と電気けいれん療法が共通に海馬でBDNFを増やすことから、この因子が注目されるようになり、多くの研究で、うつ病における血中

BDNFの低下が示されています。

うつ病の病態仮説

現在、うつ病の病態仮説として最も受け入れられているのは、モノアミン仮説⁶⁾と、神経可塑性仮説⁷⁾の二つです。

モノアミン仮説は、抗うつ薬が、セロトニントランスポーターおよびノルアドレナリントランスポーターの阻害、あるいはモノアミン酸化酵素阻害など、さまざまなメカニズムを介して、セロトニン、ノルアドレナリン、ドーパミンという、3つのモノアミンと呼ばれる神経伝達物質の働きを強めることに基づいています。しかし、抗うつ薬の作用機序にモノアミンが関係していることは確実な一方で、うつ病の原因に本当にモノアミンが関係しているかどうかは、はっきりしません。高齢者のうつ病の一部では、モノアミン神経核の変性が関係している可能性が疑われています^{8,9)}。また、うつ病の病歴がある人にトリプトファン欠乏状態を引き起こすと、脳内でセロトニンが欠乏し、うつ状態が再燃する、という事実も、モノアミン仮説の大きな根拠になっています。また、脳内のセロトニンが欠乏すると、長期的な報酬を期

待することが難しくなると報告されており¹⁰、これは将来を悲観するとうつ病の精神病理に近い面もあります。しかし、健常者ではトリプトファン欠乏がうつ病を引き起こさないこと、抗うつ薬によりセロトニン量は早期に正常化すると考えられるのに、抗うつ薬の効果が現われるには1〜2週間かかることから、セロトニンの増減だけでうつ病の原因を説明することはできません。

こうした矛盾を解決するため提案されたのが、神経可塑性仮説です⁷。前述の、抗うつ薬の長期投与が脳内BDNFを増加させることに加え、ストレスで樹状突起が萎縮し、スパインが退縮し、神経新生が抑制される、といったさまざまな結果から、うつ病では、樹状突起萎縮、スパイン退縮、神経新生抑制¹¹などの構造可塑性変化が生じており、抗うつ薬は、モノアミン増加を介してBDNFを増やし、最終的に構造可塑性を回復させることで作用しているのである、と考えられるようになったのです。修道女の長期経過観察研究で、死後脳の病理学的所見を調べたところ、生前の抑うつ尺度が高いほど、樹状突起およ

びスパインの密度が減少しているという報告があり、この仮説を支持していると考えられます¹²。また、最近では、うつ病の炎症仮説も脚光を浴びています。これは、末梢血液で炎症性サイトカイン(IL-6, TNF α , インターロイキン 1β など)が増加しているという所見が確認されているからです¹³。

即効性治療法への期待

発揮する一方、即効性のあるケタミンは、より小さな構造であるスパインに、より短時間で形態学的変化を起こさせることよって奏功する、と考ええると、納得のいく説だと言えましょう。

しかしながら、こうしたスパインの増加を引き起こすことがはじめて報告されたのは、アンフェタミンやコカインといった覚醒剤あるいは麻薬であり¹⁶、その時は、こうした変化が依存のメカニズムに係していると考えられていました。ケタミンにも、精神病症状などの副作用があり、類似の薬には乱用されているものもあるので、このまますぐ臨床応用するには、注意が必要と考えられます。

うつ病の解剖学

うつ病患者における脳画像研究では、海馬の体積低下が報告され、神経可塑性仮説との関連で解釈されてきました¹⁷。その後、前部帯状回という、情動をコントロールする働きを持つ部分の脳血流の増加や体積減少が報告され¹⁸、候補部位の一つとして注目されています。

また、最近では、手綱核の役割も注目されています。手綱核

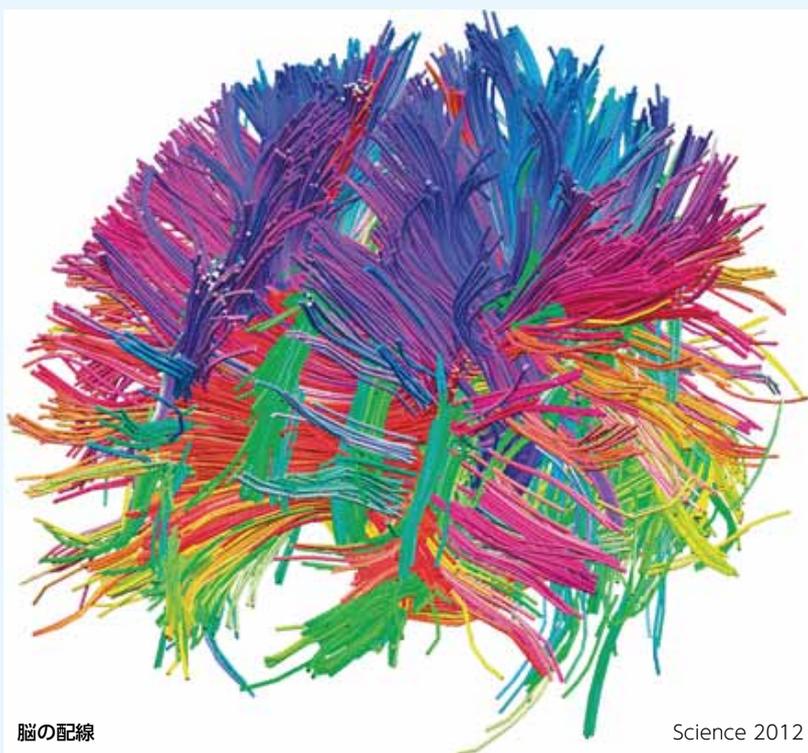
は、視床上部(epithalamus)の一部と位置づけられており、報酬に応じて活動する中脳ドーパミンニューロンを抑制しています¹⁹。サルの実験では、報酬が少ないと予測した時に手綱核が賦活します

20。すなわち、悲観的予測に伴って活動する部位ですので、いかにうつ病と関連がありそうです。MRIでも、この部位と気分障害に関連がある可能性が指摘され

ています²¹。また、うつ病患者では、恐怖表情に対する扁桃体の賦活がより強いことが知られています。

認知療法のメカニズム

認知療法では、全てが無か思考、過剰な一般化などのうつ病に特徴的な認知パターンを標的として、認知を修正します。こうしたうつ病に特徴的な認知パターンとは、結局、「逃走か闘争か」と言わ



脳の配線

Science 2012

れるような、瞬時の判断で両極端な反応を導く、情動の特徴そのものです。前述の、情動課題に伴う扁桃体賦活が強いという所見と合わせると、うつ病では扁桃体を介する情動の回路が、皮質や海馬を介した認知の回路よりも優勢になつていくと解釈することができま²²⁾。

なぜうつ病で扁桃体を介した処理が優勢になつているのかはわかりませんが、ストレスにより、大脳皮質ではスパインの退縮が起きる一方、扁桃体ではスパイン増加が見られると報告されています。厳しい環境においては、海馬、大脳皮質を介した認知よりも、情動に基いた瞬時の判断が要求されるため、こうした変化は、環境に対する適応的な変化と解釈することも可能かも知れません。

おわりに

現在、精神疾患と神経疾患、と二つに分けられています。実際には、精神疾患も脳の病気であり、これらの違いは、機能障害を来している脳部位が違うだけなのかも知れません。いずれにしても、うつ病を精神疾患として特別視す

る必要はありません。うつ病も、脳という身体の一部の臓器の病気です。

しかし、どのような身体の病気であるかを明らかにしなければ、これは仮説に終わつてしまいます。うつ病がどのような脳の病気であるかを解明するには、戦略を持った研究が必要です²³⁾。今回のマイクログリブ病態の研究班による研究は、うつ病がさまざまな原因による脳の病態に伴って生じうる症候群であることを証明するため大きな役割を果たすと期待されます。

文献

- 1) 加藤忠史 (2012) 動物に「うつ」はあるのか -「心の病」がなくなる日 PHP出版
- 2) Khan A, Leventhal RM, Khan SR, Brown WA. Severity of depression and response to antidepressants and placebo: an analysis of the Food and Drug Administration database. *J Clin Psychopharmacol*. 2002 Feb;22(1):40-5.
- 3) Kunugi H, Ida I, Owashi T, Kimura M, Inoue Y, Nakagawa S, Yabana T, Urushibara T, Kanai R, Aihara M, Yuuki N, Otsubo T, Oshima A, Kudo K, Inoue T, Kitaichi Y, Shirakawa O, Isogawa K, Nagayama H, Kamijima K, Nanko S, Kanba S, Higuchi T, Mikuni M. Assessment of the dexamethasone/CRH test as a state-dependent marker for hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis abnormalities in major depressive episode: a Multicenter Study. *Neuropsychopharmacology*. 2006 Jan;31(1):212-20.
- 4) Levitan RD, Vaccarino FJ, Brown GM, Kennedy SH. Low-dose dexamethasone challenge in women with atypical major depression: pilot study. *J Psychiatry Neurosci*. 2002 Jan;27(1):47-51.
- 5) Hashimoto K. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: an historical overview and future directions. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010 Aug;64(4):341-57.
- 6) Cowen PJ. Serotonin and depression: pathophysiological mechanism or marketing myth? *Trends Pharmacol Sci*. 2008 Sep;29(9):433-6.
- 7) Duman RS, Malberg J, Thome J. Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biol Psychiatry*. 1999 Nov 1;46(9):1181-91.
- 8) Tsopelas C, Stewart R, Savva GM, Brayne C, Ince P, Thomas A, Matthews FE; Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Neuropathological correlates of late-life depression in older people. *Br J Psychiatry*. 2011 Feb;198(2):109-14.
- 9) Torack RM, Morris JC. The association of ventral tegmental area histopathology with adult dementia. *Arch Neurol*. 1988 May;45(5):497-501.
- 10) Schweighofer N, Bertin M, Shishida K, Okamoto Y, Tanaka SC, Yamawaki S, Doya K. Low-serotonin levels increase delayed reward discounting in humans. *J Neurosci*. 2008 Apr 23;28(17):4528-3
- 11) Snyder JS, Soumier A, Brewer M, Pickel J, Cameron HA. Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. *Nature*. 2011 Aug 3;476(7361):458-61.
- 12) Soetanto A, Wilson RS, Talbot K, Un A, Schneider JA et al.: Association of anxiety and depression with microtubule-associated protein 2- and synaptotodin-immunolabeled dendrite and spine densities in hippocampal CA3 of older humans. *Arch Gen Psychiatry* 67:448-457.2010
- 13) Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctôt KL. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010 Mar 1;67(5):446-57
- 14) Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Aug;63(8):856-64.
- 15) Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM et al.: mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science* 329:959-964.2010
- 16) Robinson TE, Kolb B. Alterations in the morphology of dendrites and dendritic spines in the nucleus accumbens and prefrontal cortex following repeated treatment with amphetamine or cocaine. *Eur J Neurosci*. 1999 May;11(5):1598-604.
- 17) Rao U, Chen LA, Bidesi AS, Shad MU, Thomas MA, Hammen CL. Hippocampal changes associated with early-life adversity and vulnerability to depression. *Biol Psychiatry*. 2010 Feb 15;67(4):357-64. Epub 2009 Dec 16.
- 18) Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct*. 2008 Sep;213(1-2):93-118.
- 19) Morris JS, Smith KA, Cowen PJ, Friston KJ, Dolan RJ. Covariation of activity in habenula and dorsal raphe nuclei following tryptophan depletion. *Neuroimage*. 1999 Aug;10(2):163-72.
- 20) Matsumoto M, Hikosaka O. Representation of negative motivational value in the primate lateral habenula. *Nat Neurosci*. 2009 Jan;12(1):77-84.
- 21) Savitz JB, Nugent AC, Bogers W, Roiser JP, Bain EE, Neumeister A, Zarate CA Jr, Manji HK, Cannon DM, Marrett S, Henn F, Charney DS, Drevets WC. Habenula volume in bipolar disorder and major depressive disorder: a high-resolution magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*. 2011 Feb 15;69(4):336-43.
- 22) 加藤忠史 脳と精神疾患 朝倉書店 2010
- 23) 加藤忠史 (2013) 岐路に立つ精神医学 - 精神疾患解明へのロードマップ 勁草書房