気分障害の治療と概日リズム —リチウムの作用機構と時計遺伝子の関連について—

池田 正明^{1) 2)}

要約：大うつ病、躁うつ病、季節性うつ病などの気分（感情）障害には、気分の日内変動、体温やコルチゾール位相の変異、REM 潜時の短縮など概日リズムに関連した症状がある。気分障害の治療、特に躁病相の予防と治療には気分安定薬としてリチウム、バルプロ酸およびカルバマゼピンが広く用いられ、効果をあげているが、その作用は活動性の亢進や生気感情の亢進を抑制するいわゆる抗躁作用ばかりでなく、躁病相への移行の抑制や各相の持続期間にも影響を与えている。また最近では抗うつ薬による治療に抵抗性のうつ病症例にリチウム治療が有効であることがわかり、気分安定薬は躁病相ばかりでなく、うつ病相にも効果のあることが明らかになっている。気分安定薬の気分障害に対する作用の分子機構についてはまだ確定的なものはないが、リチウムの標的因子として GSK3 β が、リチウムとバルプロ酸の共通の標的因子として IMPase（イノシトールモノホスファターゼ）が同定され、それぞれの機能と治療効果発現機構が注目されている。概日リズムの発振を行っている時計遺伝子が発見され、その発現機構が明らかになってきたが、気分安定薬であるリチウムやバルプロ酸に概日リズム位相を変化させる作用のあることが報告された。これはリチウムが GSK3 β の抑制作用を介して時計遺伝子産物の分解を促進すること、あるいは核移行を抑制することを通じて、概日リズムの周期や位相の形成に直接関与していることによると考えられている。

はじめに

躁うつ病や大うつ病、季節性うつ病などの気分障害には症状の日内変動、体温やコルチゾール分泌リズムの変異など概日リズムの異常(1-4) が古くから知られ

ており、また、これらの疾患の治療として用いられる断眠療法(5)や高度光照射治療(6)が概日リズムを調節していることから、気分障害の病態や治療に概日リズム機構が密接に関与していることが示唆されている。概日リズムを制御している時計遺伝子は、*Clock* (7,8), *Bmal1* (9-11), *Per1* (12,13), *Per2* (14,15), *Cry1* (16), *Cry2* (17,18) などが同定され、これらの遺伝子の転写・翻訳・翻訳後修飾から構成されるフィードバックループが約 24 時間の周期を発振する概日リズムの本体であると考えられている(8,19)。概日リズム機構の障害が気分障害に広く認められることから、時計遺伝子異常の検索や時計遺伝子を標的にした薬物の探索は、睡眠・覚醒・概日リズム障害ばかりでなく、気分障害の病態や治療法の解明につながる可能性がある。

気分障害の治療薬としてリチウム(20,21)が広く用いられているが、気分障害に対する作用機序については現在でも確定していない。しかし、リチウムの標的分子が次々に明らかにされており、中でも、Glycogen synthase kinase-3 β (GSK3 β) (22)、イノシトールモノホスファターゼ (myo-inositol monophosphatase : IMPase) などの酵素がその作用の発現に関連する主要な標的分子とみられている。また、時計遺伝子がリチウムの標的分子となりうることを示唆する知見もみられ、たとえば、2006 年に Lazer ら(23) が、*Bmal1* の転写を負に制御している Rev-Erb α の分解をリチウムが GSK3 β の抑制を介して促進し、その結果 *Bmal1* の転写抑制が解除され、*Bmal1* 転写が活性化されることが報告され、時計遺伝子の発現制御にリチウムが間接的に関与していることが明らかにされた。さらに、抗てんかん薬バルプロ酸もその気分安定化作用が注目されているが、最近、概日リズム周期を変える

キーワード：時計遺伝子、概日リズム、気分障害、リチウム、気分安定薬

¹⁾ 埼玉医科大学 医学部 生理学 (〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38)

²⁾ ゲノム医学研究センター 分子時計プロジェクト (〒350-1241 埼玉県日高市山根 1397-1)

e-mail: mikeda@saitama-med.ac.jp 原稿受理日：2007 年 8 月 9 日

Title: Effects of mood stabilizer on the circadian system: possible implication for abnormalities in mood disorders.

Author: Masaaki Ikeda

ことがショウジョウバエ (24) やマウス (25, 26), 培養細胞 (27, 28) を用いた研究で報告された。また, GSK3 β 発現を低下させた細胞で *Per2* 発現リズム位相が遅延したという報告もあるものの, その分子機構についてはまだ確定していない。さらに, リチウムとバルプロ酸が概日リズム発振の周期を変動させる機構と, 気分安定化作用が共通の分子機構によって発現しているのか, またそもそもリチウムとバルプロ酸が共通の経路で時計遺伝子の制御を行って, 概日リズムを調節しているのかなど, 興味深い課題があるが, それらは未解決のまま残されているのが現状である。

最近, 時計遺伝子 *Clock* 変異マウスの行動解析が行われ, 躁病様の行動量の増加が見られたことが報告された (29)。このマウスを躁病のモデルマウスとすることについては今後の検討を要すると思われるが, *Clock* の変異によって概日リズムの変異ばかりでなく, 行動異常が出現することは, 時計遺伝子が行動リズムの異常を惹起するばかりでなく, 多動などの行動の異常とも関連することを意味しており, 大変興味深い。

躁うつ病は遺伝的背景があることが知られており, 時計遺伝子の異常が発症因子の 1 つである可能性も示唆され, 関連が検討されているが, 最近 *Per3*, *Bmal1* および *Timeless* と躁うつ病との関連が報告された (30, 31)。

本稿では概日リズムの分子機構を概説するとともに, リチウムの作用機構を詳述し, またリチウムとバルプロ酸などの気分安定薬の作用機構の異同についても論考を加えながら, 気分安定薬と概日機構の関連および時計遺伝子と気分障害との関連を中心に最近の知見をまとめてみた。

1. 概日リズム発振機構

気分安定薬の作用機構と概日リズムや気分障害との関連を理解する上で必要な概日リズムの分子機構を概説したい。

哺乳類の概日リズム発振機構の研究は, 1997 年から 1998 年にかけて, 時計遺伝子が同定されたことにより, 飛躍的に解明が進んでいる (32)。時計遺伝子は主に, 視交叉上核において明期に転写が活性化される抑制系転写因子 PER1, PER2, CRY1 および CRY2 と, 促進系転写因子として暗期に転写活性化される BMAL1, および恒常的に発現している CLOCK がある。BMAL1/CLOCK はヘテロダイマーを形成し, 抑制系時計遺伝子のプロモーター・エンハンサー領域にある E-box (CACGTG) に結合し転写を活性化する。転写活性化され翻訳された抑制系の転写因子 CRY1・PER1 などは, 複合体を形成して核内に移行し, BMAL1/CLOCK による転写を抑制する (32)。このフィードバ

図1 時計遺伝子の転写・翻訳からなるフィードバックループモデル (ほ乳類)

概日リズムの発振は視交叉上核において時計遺伝子の転写・翻訳・翻訳後修飾が規則正しく行われることによって, 約 24 時間のリズムが形成されると考えられている。

明期では BMAL1:CLOCK によって *Per1*, *Per2*, *Cry1* および *Cry2* などの抑制系因子が転写活性化され, 生成された抑制系の時計遺伝子がリン酸化酵素でリン酸化を受けながら, ある一定のタイムラグで核内に移行して BMAL1:CLOCK による転写活性化を抑制する。暗期ではオーファン核内受容体 ROR α などが促進系時計遺伝子である *Bmal1* の転写を活性化するが, 明期になると ROR α の抑制因子である Rev-Erb α が増加して *Bmal1* の転写を抑制する。抑制系および促進系の時計遺伝子転写機構の活性化される時間帯をそれぞれ太陽と月で示した。

ックループからなる転写調節機構が、概日時計の発振機構の本体であると考えられている (図1)。この抑制系転写因子は明期に転写活性化されるが、暗期に転写が活性化される促進系の *Bmal1* の転写 (33) は、ROR レスポンスエレメント (ROR-RE) を介して、核内受容体型転写因子である ROR α によって促進され (34-36)、同じく核内受容体型転写因子 Rev-Erb α によって抑制される (37)。Rev-erb α は *Per1* などの抑制系因子と同様にプロモーター・エンハンサー領域に E-box を持つため (37)、BMAL1/CLOCK によって明期に転写が活性化されることから、*Bmal1* の転写は明期に産生された Rev-erb α によって明期に抑制され、その抑制が解除される暗期にその転写が促進されることになる。

2. 気分安定薬リチウム、バルプロ酸およびカルバマゼピンの作用機序

気分障害には症状の日内変動、睡眠障害、症状の発現・変動の季節性変化など概日リズムと関連した症状 (38, 39) があり、治療とともにこれらの症状も改善していくことが知られている。気分障害と概日リズムについて述べる前に、気分障害治療薬、ここでは特に気分安定薬の作用について最近の知見をまとめてみた。

1) リチウムの作用

リチウムは広く躁うつ病の治療に用いられ、躁うつ病の急性期、反復する躁うつ病相の治療に効果があり、またうつ病の抗うつ薬治療抵抗例にも効果があるが、その作用機序・治療効果発現の分子機構については確定には至っていない。

リチウムの作用については、特にシグナル伝達経路

図2 リチウムの標的因子とシグナル伝達機構

リチウムの主な標的因子である GSK3 β と IMPase (inositol monophosphatase) と両者の主な標的因子を示した。GSK3 β は様々な上流からのシグナルによって活性が調節されている。Wnt (ウイント) シグナル系は Wnt が細胞外にある Wnt レセプター (Wnt-R : Frizzled) に結合すると Dsh (Dishevelled) を活性化し、これが GSK3 β の活性を抑制する。この経路での GSK3 の役割は β -catenin (β -カテニン) を抑制して β -catenin と TCF/LEF による転写を抑制することである。Hh (Hedgehog : ヘッジホック) はおそらく GSK3 β を介して転写因子 Ci (Cubitus interruptus, 脊椎動物では Gli) による cyclin D および E などの転写を調節している。インスリンや NGF はチロシンキナーゼ型のレセプターに結合すると PI3 kinase, PKB (protein kinase B) を介して GSK3 β 活性を抑制する。このシグナル伝達経路は代謝やアポトーシスを制御している。リチウムは GSK3 β におけるマグネシウム結合部位を阻害することによって、そのリン酸化活性を阻害する。PLC (phospholipase C) がリン化したレセプターによって活性化されると PI(4,5)P₂ (PIP₂) から DAG (diacylglycerol) と Ins(1,4,5)P₃ (IP₃) が生成され、Ins(1,4,5)P₃ は小胞体からのカルシウムを放出させるシグナルとなる。Ins(1,4,5)P₃ は最終的に最後のリン酸を IMPase によって脱リン酸化されイノシトールとなる。リチウムは IMPase を阻害してイノシトールを枯渇させる。細胞外の myo-inositol は high-affinity sodium myo-inositol transporter (SMIT) によって Na と交換に取り込まれる。このトランスポートに対してもリチウムとバルプロ酸が阻害的に働く。図中で→は促進を、また、⊥は抑制を示す。注：便宜上、種々のシグナル伝達経路を図示しているが、必ずしもそれぞれの経路が同時に活性化されるとは限らない。

に対する作用を中心に解析が行われ、標的酵素分子として、1980年にIMPase同定されていた(40)。リチウムがアフリカツメガエルの発達に影響することが知られていたが、1996年(41)にはIMPaseを阻害してもこの現象に影響のないことがわかり、それがきっかけとなり、KleinとMelton(22)によってGSK3 β が新たなリチウムの標的酵素として同定された(図2)(42)。リチウムはGSK3 β とIMPaseの活性を阻害するが、これはリチウムがこれらの酵素分子にあるマグネシウム結合部位を阻害することによって起こることが明らかになっている。GSK3 β とIMPaseの作用については、後ほど気分安定薬の共通作用(43,44)の項で詳述する。それ以外にシグナル伝達に関連した作用として、myo-イノシトール取り込み阻害作用やERK(extracellular signal-regulated kinase)/MAPキナーゼカスケード系やc-Jun N-terminal kinase(JNK)活性化作用(45)、GSK3 β の阻害作用と関連して β -カテニン活性化作用が知られている。また、細胞レベルの作用としては、細胞骨格の分子動態の変動や軸索の分枝化、セマフォリン3A(Semaphorin3A)による成長円錐の退縮などを起すことが分かっている(46)。個体レベルの作用では、マウスの海馬における細胞分裂の増加(47)、*bcl-2*発現細胞の増加(48)などが報告されている。

臨床報告としては、躁うつ病やうつ病にリチウムを長期投与したとき、灰白質の容積が増大することが報告されており(49)、最近の報告では躁うつ病患者に対するリチウムの比較的短期間の投与でも海馬容積の増大が認められたという。このように気分安定薬がシグナル伝達系を修飾するばかりでなく、神経構築を変える作用を示唆するものもあり、気分安定薬の成長円錐に対する作用や神経保護作用と考え合わせると興味深い。

2) バルプロ酸の作用

バルプロ酸は脂肪酸であり、はじめはその化学的特性から溶剤として開発された。抗痙攣薬スクリーニングの時、たまたま溶剤として用いられていたことから、その痙攣作用が偶然発見された(50)。バルプロ酸は臨床的には抗痙攣薬として広く用いられているが、気分安定化作用のあることもわかり、躁うつ病の主に躁病期の治療薬として使用されている(51)。薬物としてはその化学的特性から臓器や細胞に容易に取り込まれる。その作用はGSK3 β (52)やAkt(Protein Kinase B:PKB)といったリン酸化酵素の抑制、ERKの活性化、myo-イノシトール濃度の低下など多岐にわたっており、細胞レベルの実験では細胞の増殖、分化、アポトーシス、免疫原性などに影響があることが判明している。

妊娠期の服用により二分脊椎、外脳症など神経系奇形の発生することが報告され、神経系の分化・発達に影響する可能性が高い。最近、バルプロ酸にヒストンデアセチラーゼ(Histone Deacetylase:HDAC)に対する抑制作用のあることが明らかとなり(53)、この作用を介して β -カテニン(β -catenin)発現の増加が起こることも報告された。しかし、HDAC活性阻害作用のないバルプロ酸のアナログであるvalpromideにも気分安定化作用があることから、HDAC活性阻害作用と気分安定化作用は関連しないようである。何れにしても、HDAC阻害活性のあることが発見されたことから、バルプロ酸は神経系に対する作用ばかりでなく、転写、発ガン機構および抗ガン作用との関連でも特に注目されている。

抗痙攣薬としての主な作用機序として、GABAに対する合成の促進、分解の抑制によるGABA系神経伝達の増強が中心と考えられている(54)。これらに加えて、NMDAを介する活性化やナトリウムチャンネルの抑制なども関与していることを示唆する報告がある。

3) カルバマゼピンの作用

カルバマゼピンの気分安定化作用の分子機構についてはあまりよく分かっていない。たとえば、カルバマゼピンにはGSK3 β に対する直接あるいは間接作用はないと報告されており、また β -カテニンに対する作用もないと考えられている。カルバマゼピンには、リチウムとバルプロ酸に共通作用であるイノシトール枯渇作用と関連する作用として、躁うつ病患者由来の血小板およびリンパ球の遊離カルシウム濃度を減少させる作用と成長円錐の伸張作用が報告されている。成長円錐に対する作用についてはリチウム、バルプロ酸との共通作用の項で詳述したい。

4) リチウム、バルプロ酸およびカルバマゼピンの共通作用

躁うつ病に対してバルプロ酸やカルバマゼピンにも気分安定化作用があることから、リチウムとこれらの薬物における共通の作用を検索することにより、躁うつ病の病因解明やより特異的な治療薬の開発につながることが期待されている。現在のところ、リチウムとバルプロ酸の共通の標的分子としてGSK3 β 、IMPaseおよびPKC(phosphokinase C)が知られており、これらの因子に直接あるいは間接に作用して活性あるいは発現量を低下させている。遺伝子発現に対するリチウムとバルプロ酸の共通作用として、AP-1活性化作用がある。リチウムは主にJNK/ERKを、バルプロ酸はERKを、それぞれ活性化することによってAP-1を活性化していると考えられている。それぞれの酵素

表1 GSK3 β の基質と作用

相互作用する因子	別の呼称, 英語名, 略称など	機能	GSK3 との相互作用あるいは GSK3 によるリン酸化によって起こる現象
グリコーゲン合成酵素	Glycogen Synthase	糖代謝酵素	不活性化
タウタンパク	tau protein	微小管結合タンパク	微小管への結合阻害
微小管関連タンパク質 MAP1B	MAP1B	微小管結合タンパク	神経突起の伸展
プレセネリン	Presenilin	細胞膜タンパク	tau のリン酸化促進
ノッチ	notch2	notch シグナリング	notch シグナルの抑制
ベーターカテニン	β -catenin	Wnt シグナリング	分解促進
Axis inhibition protein	Axin	Wnt シグナリング	安定化と β カテニンの動員
Latency-associated Nuclear antigen	LANA	Axin 様 GSK3 β 結合配列	GSK3 との高親和性結合に必要
adenomatosis polyposis coli	APC	Wnt シグナリング	APC の微小管への結合を抑制
Frequently rearranged in advanced T-cell lymphomas 1	FRAT1	Wnt シグナリング	GSK3 によるリン酸化は主たるものではない
protein kinase B	PKB	PI3K-Akt シグナリング	GSK3 の活性抑制
protein kinase C δ	PKC δ	PKC シグナリング	GSK3 のリン酸化
c-Jun	c-Jun	転写因子	DNA 結合・転写活性化の阻害
c-Myc	c-Myc	転写因子	分解促進
CCAAT/enhancer binding protein α	C/EBP α	転写因子	変化なし
CCAAT/enhancer binding protein β	C/EBP β	転写因子	DNA 結合・転写活性化の阻害
cyclic AMP response element binding protein	CREB	転写因子	転写活性化の促進
estrogen receptor α	ER α	転写因子	転写活性化の抑制
Rev-Erb α	Nid2	転写因子	分解の抑制
PERIOD2	NR1D1	転写調節因子	核移行の促進
Heat-shock factor-1	HSF-1	転写因子	転写活性化の抑制

GSK3 β は様々な因子を基質とし、それらをリン酸化することによって転写の修飾、細胞骨格の変化、アポトーシスなど起こす。

の作用機構と気分安定化作用との関連および共通性について、現在までの知見をまとめてみた。

a) GSK3 の機能と気分安定薬

GSK3 はセリン/スレオニンキナーゼで、酵素活性領域の相同性が 98% を示す α と β の 2 種類のアイソフォームがあり、両者ともヒトでは全身に発現し殊に中枢神経系の神経細胞で発現の高いことが知られている (55)。GSK3 β の発現は脳では E18 (胎生 18 日) から P10 (生後 10 日) に高く、成体になるに従って低下していく (56)。神経細胞では各周辺や樹状突起の近位部に発現しており、アクソンには発達段階で発現が見られる。GSK3 は、もともとグリコーゲン合成酵素 (glycogen synthase) をリン酸化してその活性を阻害する糖代謝酵素として発見されたが、現在では Wnt, インスリン, BDNF などのシグナルを下流に送る制御因子として広く機能していることが明らかになっている。たとえば Wnt 刺激によって、GSK3 β の不活性化が起こる。GSK3 β は恒常的に活性を持っているが、Wnt などの外部からの刺激などから PKA, PKB, PKC が活性化され、これらの酵素によってリン酸化されることによって活性が低下する。このような機構によって、生体内では GSK3 β の酵素活性が微調節さ

れて、様々な機能を調整していると考えられる。GSK3 β の作用は、神経の発達、神経保護、神経細胞の増殖、アポトーシスをはじめ多岐の細胞・生体機構にわたっており、それは GSK3 β がリン酸化する標的分子が同定されているだけでも 30 以上あることから推測することができる (表 1)。主な基質は、 β カテニン, *tau*, MEKK1, CRMP-2 (collapsing response mediator protein-2) 等が知られており (57), GSK3 β の機能調節の異常は、前述のような機能ばかりでなく、気分障害を始め、アルツハイマー病, 2 型糖尿病, 癌, 統合失調症など様々な疾患の病態発現にも関与している可能性がある。

リチウムは前述したようにマグネシウム結合部位を阻害することによって GSK3 β の酵素活性を阻害しているが、バルプロ酸の GSK3 β に対する阻害作用は間接的である。また、カルバマゼピンは GSK3 β に対しては影響のないことが確かめられている。

b) IMPase の機能

IMPase に対する阻害作用はイノシトール系のシグナル伝達を低下させる。これはリチウムの作用として以前から注目されてきているが、後述するようにリチウムの作用の中でバルプロ酸, カルバマゼピンとの共

通作用として注目されて来ている。

Williams ら (43, 46) は気分安定薬の共通の作用を検索する目的で、感覚神経由来の培養細胞を用いて、リチウム、バルプロ酸およびカルバマゼピンの成長円錐の伸張に対する効果を検討したところ、すべての薬物が伸張を促進する結果を得た。また、抗うつ薬であるイミプラミンでも同様の作用が見られたものの、他の抗うつ薬では見られなかったと報告している。この作用は、GSK3 β がバルプロ酸やカルバマゼピンによって阻害されることによって発現されるのではないことが確かめられている。それではいかなる機序で成長円錐の伸張が起こったのであろうか。リチウムはGSK3 β に対する阻害作用以外に前述のようにIMPaseを抑制し、myo-イノシトールを枯渇させることによって、イノシトール系のシグナル伝達を減少させることが分かっている。IMPaseはIP₃からIP₂を経て生成されたIP (inositol monophosphate) をmyo-イノシトールに変換する酵素で、リチウムはこの酵素を非競合的に阻害する。リチウムを投与するとPIP₂の材料であるイノシトールが十分生成されなくなるため、PIP₂が低下しレセプターが活性化刺激シグナルを受けても、それに応じたIP₃とDAG (diacylglycerol) の生成が起こらなくなるため、PKC活性の低下を来すことになる。また、バルプロ酸もイノシトール合成酵素を阻害し、イノシトール系のシグナル伝達を抑制することが報告されている。彼らはリチウム、バルプロ酸およびカルバマゼピンの作用が、イノシトール系の抑制によって発現していることを確かめるため、これらの薬物とともにイノシトールを培養実験系に添加し、成長

円錐の伸張が起こらないことを確認している。以上の実験から、3種類の気分安定薬共通にイノシトール系シグナル伝達の阻害があり、その結果として成長円錐の伸張が起こるとし、気分安定薬の治療効果の発現にはイノシトール系の抑制が重要であると結論づけている。

3. 気分安定薬の作用と時計遺伝子

リチウムの作用と関連してGSK3 β によって時計遺伝子産物PER2, CRY2およびRev-Erb α がリン酸化されることが報告されている。

Ishida ら (58) は視交叉上核および血清刺激によって概日リズムを同期させた細胞を用いて、GSK3 β のタンパクおよびそのリン酸化タンパク発現を解析している。その結果どちらのサンプルもGSK3 β の総タンパク量は変動しないものの、そのリン酸化タンパク量は24時間の変動を示した。GSK3 β のリン酸化状態の変動はGSK3 β の酵素活性が24時間周期で変動することを示すものであり、その基質のリン酸化にも24時間リズムがあることになり大変興味深い。またGSK3 β は調べた時計遺伝子産物の中ではPER2と相互作用があり、GSK3 β を阻害するとPER2の核移行が阻害された (図3A)。また、GSK3 β を過剰発現させた細胞では概日リズム周期が短縮したが、リチウムを投与すると周期が延長したと報告している。以上のことからリチウムはGSK3 β の抑制を介してPER2の核内移行を抑制しリズム周期を延長している可能性がある。

Fukada ら (59) はCRY2のリン酸化にGSK3 β が関

図3 リチウムの時計遺伝子産物に対する作用

リチウムのPER2核移行抑制作用 (図左): GSK3 β はPER2と相互作用すると同時にPER2をリン酸化して核内移行を促進する。リチウムはGSK3 β の活性化を阻害することによって、PER2の核移行を遅延させ、BMAL1/CLOCKによる転写活性化に対する抑制のタイミングを遅延させると考えられている。

リチウムのBmal1転写抑制因子Rev-Erb α に対する不安定化作用 (図右): GSK3 β はBmal1転写抑制因子Rev-Erb α をリン酸化し、安定化させる。リチウムはRev-Erb α の分解を促進させ、転写抑制を解除してBmal1の転写を相対的に増加させる。

与していることを報告している。マウス CRY2 の 557 番目のセリン残基が予めセリン / スレオニンキナーゼによってリン酸化を受けている（プライミング：priming）と、これが GSK3 β によって 553 番目のセリン残基がリン酸化されるスイッチとなり、このセリンのリン酸化が CRY2 の分解を促進することになる。しかし、この CRY2 のリン酸化と分解機構がリズム周期にどのような影響を与えているかは現在のところまだ分かっていない。

リチウムが GSK3 β の阻害作用を介して *Bmal1* の転写を負に調節している転写因子 Rev-Erb α に作用することが報告されている (23)。Rev-Erb α は GSK3 β によってリン酸化され、このリン酸化状態が Rev-Erb α の分解を防いでいる。ところがリチウムによって GSK3 β の活性が阻害されると Rev-Erb α の分解が促進され、その結果 Rev-Erb α が減少して *Bmal1* の転写抑制が解除され、*Bmal1* の転写が活性化される (図 3B)。この *Bmal1* の転写活性化は Rev-Erb α の GSK3 β によるリン酸化部位 (N 末端から 55 および 59 番目のセリン) を欠失させると起こらなくなることから、Rev-Erb α はリン酸化によって分解調節を受けていることが明らかにされた。また、このリン酸化部位を変異させた Rev-Erb α の過剰発現は培養細胞において *Bmal1* のリズム発現を消失させる作用もあり、Rev-Erb α のリン酸化状態によって決まる Rev-Erb α タンパクの安定性が、*Bmal1* のリズム発現と密接に関連していることを示している。しかし、この報告ではリチウムが Rev-Erb α を介してリズム周期を変える可能性については検証されていないため、今後の解析が必要である。特に、Schibler ら (37) は肝臓で Rev-Erb α の発現がタンパクレベルで概日リズム性の発現をすることを報告しており、Rev-Erb α の分解リズムは *Bmal1* のリズム発現を決定している因子の 1 つであると考えられることから、リチウムの作用をこの観点から更に解析することが重要である。

以上のように PER2, CRY1 および BMAL1 は概日時計発振に重要な因子であり、これらの時計遺伝子産物を GSK3 β は制御しているが明らかにされたことから、リチウムは GSK3 β の活性調節を介して、視交叉上核における中枢時計の発振や末梢臓器におけるいわゆる時計の出力遺伝子 (clock controlled genes) のリズム発現を中心に制御していると考えられる。

4. 気分安定薬の作用と概日リズム

ショウジョウバエ *shaggy* は GSK3 β が欠損した変異体であるが、その行動リズム周期は通常のショウジョウ

ウバエより長いことが知られている (60)。Dokucu ら (24) はショウジョウバエにリチウムあるいはバルプロ酸を投与すると、投与量に依存して行動量のリズム周期が長くなり、GSK3 β の発現量によって周期は長くなる傾向がみられたと報告している。このことから、リチウムのリズム周期を延長させる作用機序は、GSK3 β を介している可能性が高い。しかし、バルプロ酸のリズム周期に対する作用がどの分子を介しているのかはまだはっきりしていない。

実験動物やヒトでも、リチウムが行動や体温などの概日リズム周期を長くする作用のあることが報告されている。Shibata ら (25, 26) はマウスにリチウムを投与すると概日リズム周期が長くなるが、この時、視交叉上核では GSK3 β のタンパク量や活性が低下するが、リン酸化された GSK3 β は増加したと報告している。このリチウムによる概日リズム周期の延長作用は、ハムスターの加齢とともに小さくなるという。

Abe ら (27) は視交叉上核の細胞の神経発火頻度の概日リズム周期が、リチウムによって用量依存的に長くなったと報告している。前述のように、Ishida ら (58) はリズムを同期させた細胞に GSK3 β を過剰発現させると時計遺伝子発現の周期が短縮し、リチウムを投与するとその周期が延長することを示した。

また、最近 Fukuhara ら (28) は線維芽細胞にマウス *Per2-luc* レポーターを導入した細胞系を用いて、バルプロ酸のリズム周期に対する影響を検討している。培地にバルプロ酸を加えると、*Per2* プロモーター活性のリズム周期が短縮され、同時に JNK のリン酸化が上昇したと報告している。報告されているリチウムの作用と反対であり、GSK3 β の抑制を介した作用でない可能性が高い。リチウムにも JNK を活性化させる作用のあることが報告されており、リチウムとバルプロ酸の時計遺伝子に対する共通経路として JNK があるのかもしれない。

ショウジョウバエなど個体レベルでの研究ではリチウムと同様にバルプロ酸は周期を延長するとする報告があるが、細胞を用いた実験ではバルプロ酸は概日リズム周期を短縮させており、周期に対する作用は一定でない。このことからバルプロ酸のリズム周期に対する作用には複数の経路が関連している可能性をある。

おわりに

概日リズムの分子機構、気分安定薬の作用と概日リズムの関連などについて、リチウムとカルバマゼピンの作用機序と時計遺伝子の関連を中心にまとめてみた。気分障害の原因については躁うつ病の遺伝子解析など

を中心に精力的に行われているが、全く分かっていないのが現状である。古くから気分障害には概日リズムの障害と関連する症状を伴っていることが知られており、それは睡眠に関連する障害ばかりでなく、気分や体調不良の変動としても現れ、脳（精神）の症状としてだけでなく、全身の症状として現れるものである。これらの症状の変動は少なくとも概日リズムの不安定性として現れているようにみえるが、それが、脳の神経機能に共通する原因から生じる結果としての症状なのか、概日リズムの異常を矯正すれば気分障害の他の症状すべても改善されるような、原因に近いものなのか現時点では全く分かっていない。リチウムは確かに時計遺伝子に作用して概日リズムの周期を延長させて気分障害の症状を安定化させているようにもみえるが、本稿で述べたようにリチウムの作用は $GSK3\beta$ に対する作用などを介してシグナル伝達を変え、神経細胞の増殖や神経保護作用、神経円錐に対する作用など多様な形で発現する可能性が高く、概日時計に対する作用のみでは説明できないのも事実である。しかし、時計遺伝子は脳を始め様々な臓器で24時間周期の細胞分裂や代謝のタイミングなど細胞活動のタイミングを決定したり、環境変化に適応するための時間的手がかりを与えたり、全身の機能の調和と活動性の調節を行っているので、時計機能が回復することは全身機能が回復することと無縁でもなさそうである。本稿では時計遺伝子変異動物と行動について、気分障害と時計遺伝子の関連および気分安定薬以外の気分障害治療法と概日リズムとの関連などについては殆ど触れなかった。これらの点については概日リズムと気分障害の関連を理解する上でも、また気分障害の原因や治療法を考察する上でも興味深い事項を含んでいると思われるので、近い将来、稿を改めてまとめてみたいと思う。

文 献

- 1) Bickova-Rocher A, et al. *Chronobiol Int*. 1996;13:47-57.
- 2) Cermakian N, et al. *Brain Res Brain Res Rev*. 2003;42:204-220.
- 3) Carpenter WT, et al. *Am J Psychiatry*. 1971;128:31-40.
- 4) Avery DH, et al. *J Affect Disord*. 1982;4:61-71.
- 5) Wu JC, et al. *Am J Psychiatry*. 1990;147:14-21.
- 6) Dietzel M, et al. *Eur Neurol*. 1986;25 Suppl 2:93-103.
- 7) King DP, et al. *Cell*. 1997;89:641-653.
- 8) Gekakis N, et al. *Science*. 1998;280:1564-1569.
- 9) Ikeda M, et al. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;233:258-264.
- 10) Hogenesch JB, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:5474-5479.
- 11) Honma S, et al. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;250:83-87.
- 12) Tei H, et al. *Nature*. 1997;389:512-516.
- 13) Sun ZS, et al. *Cell*. 1997;90:1003-1011.
- 14) Takumi T, et al. *Genes Cells*. 1998;3:167-176.
- 15) Albrecht U, et al. *Cell*. 1997;91:1055-1064.
- 16) Miyamoto Y, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:6097-6102.
- 17) van der Horst GT, et al. *Nature*. 1999;398:627-630.
- 18) Kume K, et al. *Cell*. 1999;98:193-205.
- 19) Darlington TK, et al. *Science*. 1998;280:1599-1603.
- 20) Lange C. *Periodic states of depression and their pathogenesis*. Jacob Lunde Forlag; 1886.
- 21) Cade JFJ. *Med J Austr*. 1949;36:349-352.
- 22) Klein PS, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:8455-8459.
- 23) Yin L, et al. *Science*. 2006;311:1002-1005.
- 24) Dokucu ME, et al. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30:2216-2224.
- 25) Iwahana E, et al. *Eur J Neurosci*. 2004;19:2281-2287.
- 26) Iwahana E, et al. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;354:752-756.
- 27) Abe M, et al. *Neuroreport*. 2000;11:3261-3264.
- 28) Chansard M, et al. *Neuroscience*. 2007;145:812-823.
- 29) Roybal K, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:6406-6411.
- 30) Nievergelt CM, et al. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006;141:234-241.
- 31) Mansour HA, et al. *Genes Brain Behav*. 2006;5:150-157.
- 32) King DP, et al. *Annu Rev Neurosci*. 2000;23:713-742.
- 33) Yu W, et al. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;290:933-941.
- 34) Sato TK, et al. *Neuron*. 2004;43:527-537.
- 35) Nakajima Y, et al. *FEBS Lett*. 2004;565:122-126.
- 36) Akashi M, et al. *Nat Struct Mol Biol*. 2005;12:441-448.
- 37) Preitner N, et al. *Cell*. 2002;110:251-260.
- 38) Teicher MH, et al. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54:124-130.
- 39) Bunney WE, et al. *Neuropsychopharmacology*. 2000;22:335-345.
- 40) Hallcher LM, et al. *J Biol Chem*. 1980;255:10896-10901.
- 41) Berridge MJ, et al. *Cell*. 1989;59:411-419.
- 42) Jope RS, et al. *Curr Drug Targets*. 2006;7:1421-1434.
- 43) Williams RS, et al. *Nature*. 2002;417:292-295.
- 44) Shaltiel G, et al. *Bipolar Disord*. 2007;9:281-289.
- 45) Yuan P, et al. *J Neurochem*. 1999;73:2299-2309.
- 46) Williams R, et al. *Biochem Soc Trans*. 2004;32:799-802.
- 47) Chen G, et al. *J Neurochem*. 2000;75:1729-1734.
- 48) Chen G, et al. *J Neurochem*. 1999;72:879-882.
- 49) Moore GJ, et al. *Lancet*. 2000;356:1241-1242.
- 50) Meunier H, et al. *Therapie*. 1963;18:435-438.
- 51) Kostrouchová M, et al. *Folia Biol (Praha)*. 2007;53:37-49.
- 52) Chen G, et al. *J Neurochem*. 1999;72:1327-1330.
- 53) Phiel CJ, et al. *J Biol Chem*. 2001;276:36734-36741.
- 54) Johannessen CU. *Neurochem Int*. 2000;37:103-110.
- 55) Kaladchibachi SA, et al. *J Circadian Rhythms*. 2007;5:3.
- 56) Leroy K, et al. *J Chem Neuroanat*. 1999;16:279-293.
- 57) Cole AR, et al. *J Biol Chem*. 2004;279:50176-50180.
- 58) Itaka C, et al. *J Biol Chem*. 2005;280:29397-29402.
- 59) Harada Y, et al. *J Biol Chem*. 2005;280:31714-31721.
- 60) Martinek S, et al. *Cell*. 2001;105:769-779.