



平成 28 年 01 月 18 日

千葉大学

Tel: 043-290-2018 (広報室)

理化学研究所

Tel: 048-467-9272 (広報室)

双極性障害の病因にミトコンドリアのクエン酸回路異常 ～新しい診断法・治療法の開発に期待～

千葉大学（学長：徳久剛史）社会精神保健教育研究センターの橋本謙二教授（神経科学）らは、代表的な精神疾患の一つである双極性障害（躁うつ病）の病因にミトコンドリア内のクエン酸回路のイソクエン酸脱水素酵素の減少が関与していることを明らかにした。

双極性障害は、統合失調症と並ぶ代表的な精神疾患であるが、その病因は未だ不明である。今回、双極性障害患者および年齢等を合致させた健常者の脳脊髄液のメタボローム解析を実施した結果、双極性障害患者のイソクエン酸濃度が健常者と比較して有意に高い事を発見した。また、双極性障害患者の死後脳を用いた研究から、イソクエン酸の代謝酵素イソクエン酸脱水素酵素（IDH: Isocitrate dehydrogenase）のサブタイプ（IDH3A）の遺伝子発現やタンパク発現が双極性障害患者群で減少していることを見出した。

IDH3A は細胞のミトコンドリア内にあるクエン酸回路に存在することから、今回の発見は、双極性障害の脳では、ミトコンドリア内のクエン酸回路の IDH3A の減少により、イソクエン酸濃度が高くなっていると推測される。今回の研究成果は、これまで提唱されている双極性障害のミトコンドリア異常仮説を支持する重要な成果である。

本研究成果は、大塚製薬株式会社、理化学研究所、カロリンスカ研究所（スウェーデン）、ヨーテボリ大学（スウェーデン）と共同で実施したものです。

本研究成果は、2016 年 01 月 19 日（米国東海岸時間午前 4 時）に米国科学誌「Molecular Psychiatry」の電子版で公開されます。

本成果は、大塚製薬株式会社との共同研究、以下の研究費によって得られました。

日本学術振興会 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究

研究課題「脳脊髄液のメタボローム解析を用いた双極性障害の病態解明に関する研究」

研究代表者：橋本謙二（千葉大学社会精神保健教育研究センター教授）

研究期間：平成 27 年度～平成 28 年度

【用語解説】

- 1). 双極性障害：うつ状態と躁状態を繰り返す慢性の病気です。昔は「躁うつ病」と呼ばれていましたが、現在では両極端な病状が起こるという意味の「双極性障害」と呼ばれている。欧米では、双極 I 型障害を発症する人は 1%前後、双極 I 型と双極 II 型の両方を含めると 2~3%にも及ぶと言われている。わが国では、双極 I 型と双極 II 型の両方を合わせた患者の割合は、0.7%程度と言われている。薬物療法として、気分安定薬や非定型抗精神病薬などが使用されているが、双極性障害の原因は、未だ解明されていない。
- 2). メタボロミクス解析：細胞の活動によって生じる代謝物を網羅的に解析する方法。
- 3). クエン酸回路：生体内で好氣的代謝に関する最も重要な生化学反応回路である。解糖や脂肪酸の β 酸化によって生成されるアセチル CoA がこの回路に組み込まれ、ATP や電子伝達系で用いられる NADH などが生成され、効率の良いエネルギー生産を可能にしている。
- 4). イソクエン酸：クエン酸の異性体であり、アコニターゼにより cis-アコニック酸から生成され、イソクエン酸脱水素酵素によって、 α -ケトグルタル酸に代謝される。
- 5). イソクエン酸脱水素酵素 (IDH)：イソクエン酸と α -ケトグルタル酸とを相互変換する酸化還元酵素である。
- 6). ミトコンドリア：ほとんど全ての真核生物の細胞に含まれる細胞小器官で、外膜と内膜の二枚の脂肪膜に囲まれている。細胞の様々な活動に必要なエネルギーのほとんどは、直接的あるいは間接的にミトコンドリアから供給される。
- 7). 脳脊髄液：脳室系の脈絡叢で産生され、脳室系とクモ膜下腔を満たす、リンパ液のような無色透明な液体である。脳脊髄液中の生体物質は、末梢ではなく脳を反映していると考えられている。

【論文タイトル】

Yoshimi N, Futamura T, Bergen SE, Iwayama Y, Ishima T, Sellgren C, Ekman CJ, Jakobsson J, Pålsson E, Kakumoto K, Ohgi Y, Yoshikawa T, Landén M, Hashimoto K: Cerebrospinal fluid metabolomics identifies a key role of isocitrate dehydrogenase in bipolar disorder: Evidence in support of mitochondrial dysfunction hypothesis. Molecular Psychiatry in press.

本件に関するお問い合わせ先
千葉大学社会精神保健教育研究センター
橋本謙二

Tel : 043-226-2587 Fax : 043-226-2561

E-mail : hashimoto@faculty.chiba-u.jp