

ビタミンAとうつ病

山口大学医学部高次統御系・生理学第二講座

中村彰治

米国の下院議員Bart Stupak (<http://www.house.gov/stupak/>) は、彼の17歳の息子が自殺したのはニキビの経口治療薬Accutaneの副作用によるものであると、米食品医薬品局 (FDA) の専門委員会で訴えた。彼の息子は、Accutaneによって性格が劇的に変わり2000年5月に銃で自殺をした。Stupakは、Accutaneを息子に処方した医師は事前にこの薬がうつ病や自殺を引き起こす可能性があることを一言も告げていなかったと報告している。実は、彼の息子の自殺とほぼ同時期に、このニキビ薬が、うつ病、自殺年慮・自殺企図、自殺を引き起こす可能性があるという警告がAccutaneの添付書にはじめて書き入れられたのであった。さらに、2002年1月にフロリダ州で15歳の少年が小型飛行機でオフィスビルに突っ込んだ事件は、前年の9月11日にニューヨークで起こったテロ攻撃の数ヶ月後の事件であったために大きな注目を集めた。この事件の少年も問題のニキビ薬を使用していたために、少年の家族は、この少年の事件はニキビ薬の副作用による自殺によるものであるとして、薬を開発・販売している製薬企業に賠償を求めている。

問題のニキビ薬は、ビタミンAの誘導体 (isotretinoin) であり、1982年に米国、1983年に英国で重症のニキビの治療薬として認可されて、それぞれAccutaneとRoaccutaneという商品名で世の中に登場した。isotretinoinは、重症のニキビに効く唯一の治療薬として、現在でも欧米で頻繁に処方されている。このビタミンA誘導体には催奇形性があるとして、妊婦や妊娠の可能性のある女性が使用することの危険性を添付書で詳細に警告している。しかし、うつ病や自殺の副作用については、先に述べたように添付書に簡単な記載があるだけで、製薬企業は、現在までisotretinoinとうつ病との直接的な関連性を全く認めていない。isotretinoinがうつ病

や自殺を誘発するかどうかに関しては、肯定と否定の両方の報告があり現段階では決着がつかない。私は、このisotretinoinとうつ病との関連性に単純に興味を抱いた。ビタミンA誘導体のisotretinoinでうつ病が誘発されるということであれば、ビタミンA自身ではどうであろうか。文献を検索すると、ビタミンA過剰症で、うつ病を引き起こす可能性がいくつか報告されていることがわかった。ビタミンAを長期間にわたって過剰に摂取すると、睡眠障害、食欲不振、抑圧気分そしてうつ病になるという症例報告がある。

うつ病の病態の研究については、現在、脳神経細胞の形態変化に注目が集まっている。うつ病患者では、大脳前頭皮質、海馬などのニューロン、あるいはセロトニンやノルアドレナリンを含有するモノアミンニューロンにおいて、細胞体あるいは細胞体から出る樹状突起や軸索の萎縮や変性が起こっている、という可能性が考えられている。脳の神経細胞で変性が起こると再生はむずかしいと以前は言われていた。しかし、最近の研究では、脳神経細胞でも再生が起こりうるということがわかっている。特に、神経細胞体から出る樹状突起と軸索は、再生能が強くダイナミックな形態変化 (可塑性) を示す。情動行動を含むすべての行動は、一個の神経細胞を最小の単位として多数の神経細胞が結合してできる神経回路のはたらきによって実現される。樹状突起と軸索は、この神経回路を構成する神経細胞の入出力部位にあたる。したがって、これらの部位が形態変化を起こすと、神経細胞の入出力に変化を生じ、神経回路の機能そして行動の変化が起こることになる。

うつ病の病態に神経細胞の樹状突起や軸索の形態変化 (萎縮や変性) が関与しているとする、これまで謎とされてきた以下の点がうまく説明できる。抗うつ薬が、抗うつ効果を発現するまでには数週間以上かかることは臨床的によく知られている。この謎は、抗うつ薬が神経細胞の形態変化 (樹状突起や軸索の再生) を起こして抗うつ効果を発揮すると考えると説明できる。また、うつ病と関連の深いストレスによって、海馬ニューロンやモノアミンニューロンに樹状突起や軸索の変性が起こることも、うつ病の病態に神経細胞の形態変化が関与する可能性を支持する。以上のことから、うつ病を一種の神経変性疾患としてとらえることができるかもしれない。

しかし、これまでの神経変性疾患では再生が極めて起こりにくいことを考えると、うつ病はまったく新しいタイプの神経変性疾患といえる。

そこで、ビタミンAやisotretinoinがうつ病と関連の深い脳神経細胞の形態変化(変性)を起こすかどうかに興味あるところとなる。ビタミンAは、視覚、生殖等の生理機能や成長、上皮細胞の分化と再生に重要な役割をはたすビタミンである。そのはたらきは、DNAレベルで種々の遺伝子の転写を制御することである。ビタミンAとうつ病との関連性があきらかになれば、うつ病の病態を遺伝子レベルで解明する道が拓かれるかもしれない。このような夢をもって、現在私の研究室では自己開発の学生も加わってビタミンAやisotretinoinが神経細胞の形態にどのような影響を与えるかを詳細に検討している。

isotretinoinとうつ病に関連した資料は、Bart Stupakのホームページで入手できる。