

第103回日本精神神経学会総会

シンポジウム

統合失調症における脳形態の変化とストレス脆弱性

鈴木道雄^{1,3)}、高橋努^{1,3)}、上原隆^{1,3)}、周世昱^{1,3,4)}、川崎康弘^{1,3)}、
住吉太幹^{1,3)}、倉知正佳^{1,2,3)}、尾崎紀夫⁵⁾

- 1) 富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学講座、2) 富山大学大学院医学薬学研究部精神科早期治療開発講座、
3) 科学技術振興機構CREST、4) 大連医科大学精神科、
5) 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学親と子どもの心療分野

統合失調症における脳の構造的変化は、脆弱性-ストレスモデルにおける生物学的脆弱性の指標のひとつである。これまでの脳形態画像研究の知見から、統合失調症患者には、病前からある程度の脳形態の偏倚があり、主に顕在発症の少し前から初回エピソードにかけて、脳形態変化が進行すると考えられる。当教室における統合失調症スペクトラム障害の検討などから、扁桃体、海馬などの体積減少は、統合失調症スペクトラムに共通であり、これらに前頭前野、頭頂葉後部などの体積減少が加わることが、統合失調症における精神病症状の顕在化に関連すると推測される。統合失調症におけるストレス脆弱性の背景として、前頭前野による皮質ドーパミン系の調節機能障害が重視される。今後は、疾患脆弱性遺伝子が脳形態に及ぼす影響を、縦断的变化を考慮しつつ、明らかにしていくことが重要と考えられる。

1. はじめに

脆弱性-ストレスモデルにおいては、個人が持つ脆弱性と、その個人にとって有意なストレスの組み合わせにより、精神病症状が生じると考える。ここで想定される脆弱性には、生物学的、社会的、および心理的脆弱性などがあるだろう。そのうち生物学的脆弱性は、遺伝的リスク、周産期合併症、母体のウイルス感染、その他のさまざまな環境要因によって形成され、脳の構造的変化はそのような生物学的脆弱性のマーカーのひとつと考えられる。しかしながら、脳の構造変化が、ストレスに対する反応性にどのように影響を与えるかはほとんど検討されていない。これまでの脳形態画像研究の知見から、統合失調症患者には、病前からある程度の脳形態の偏倚があり、主に顕在発症の少し前から初回エピソードにかけて、脳形態変化が進行することが示唆されている¹⁾。また、抗精神病薬投与に関連した脳体積の変化も報告されてい

る。すなわち、統合失調症に認められる脳形態変化の意義は一樣ではなく、また縦断的な経過により変化すると考えられるので、それに伴ってストレス脆弱性も変動すると推測される。

以下に、ストレスに対する反応性増大あるいはストレスに伴う精神病症状の顕在化に、脳形態変化がどのように関与するかについて、ドーパミン(DA)系および前頭前野に関する知見を中心に、当教室のデータを含め、関連する研究を紹介しながら考えてみたい。なお、当教室における臨床研究は倫理委員会の承認を受け、被験者から書面による同意を得た上で、動物実験は動物実験委員会の承認を受けて行ったものである。

2. 統合失調症スペクトラム障害における脳形態変化と精神病症状の発現

- 1) 統合失調症と統合失調型障害の脳形態
統合失調症スペクトラムの概念は、統合失調症

の原因は多因子であり、多数の脆弱性遺伝子と種々の環境的影響との相互作用によって多様な表現型が生じるという考えを反映する¹⁷⁾。統合失調症スペクトラムに共通の神経生物学的偏倚は、統合失調症の病因として必須だが、発症にはさらに何らかの病的変化が加わることが必要であろう。この考えに基づき、当教室では、統合失調症スペクトラムにおける代表的な障害である統合失調型(人格)障害と統合失調症の脳形態を比較することにより、統合失調症スペクトラムに共通する特徴と、精神病症状の顕在化に関連する異常を明らかにすることを試みてきた。

Voxel-based morphometry (VBM) により、統合失調型障害では、健常対照群に比較して、内側頭葉、上側頭回、下前頭回、島回に灰白質の減少が認められた。これに対し、統合失調症では、統合失調型障害で減少が認められた部位に加えて、前頭葉の変化がより広範囲で中前頭回や眼窩回にも及び、特に前部帯状回を含む前頭葉内側部の灰白質減少が顕著に認められた⁹⁾。関心領域法では、扁桃体および海馬の体積は、統合失調型障害、統合失調症のいずれにおいても、左右ともに対照群より小さかった²¹⁾。上側頭回を細分化した計測では、統合失調型障害、統合失調症ともに、左の側頭平面と両側の上側頭溝に接する部分の後方部の体積が減少していた。また統合失調症では、両側の Heschl 横回の体積も有意に減少していた²²⁾。前頭前野の各脳回の灰白質体積は、統合失調症では、両側の上前頭回、下前頭回、直回、左半球の中前頭回において、対照群に比較して減少が認められた。一方、統合失調型障害では体積減少はほとんど認められず、わずかに右の直回でのみ、対照群より有意に減少していた。また、両側の中前頭回の体積は、逆に健常者より有意に大きかった²¹⁾。頭頂葉の脳回においては、統合失調症では、両側の中心後回、上頭頂小葉、楔前部、縁上回、角回の体積がいずれも対照群より小さかった。一方、統合失調型障害では左側の中心後回だけが減少していた²⁷⁾。図 1 に、統合失調症および統合失調型障害の、各脳領域における体積変化の effect

size を示す。

以上から、扁桃体、海馬、上側頭回の体積減少は、統合失調症スペクトラムに共通の特徴と考えられる。前頭前野は、統合失調症では広範囲に体積減少が認められたのに対し、統合失調型障害ではほぼ保たれていたことから、前頭葉の異常による、他の脳領域への抑制的調節の減退により、側頭葉の変化が臨床的に顕在化し、統合失調症状が発症する可能性が考えられる(側頭-前頭 2 段階発症仮説)^{11,12)}。頭頂連合野にも統合失調症に優位な体積変化がみられたことから、前頭-頭頂ネットワークの機能障害と精神病症状顕在化との関連も示唆される。また統合失調症の発症には、辺縁系の変化に加え、前頭前野、上側頭回、頭頂葉の異種モダリティ連合野の広範囲な変化が関与するといえるかもしれない。

2) 動物モデル

当教室では、神経発達障害仮説に基づき、統合失調症の発症脆弱性の動物モデルとして、左の嗅内皮質をキノリン酸によって傷害したラットを作製し、行動学および神経化学的検討を重ねてきた²⁰⁾。思春期(生後 7 週齢)に嗅内皮質を傷害すると、その 2 または 4 週後に、側坐核と扁桃体の DA や代謝産物濃度の増加と、探索運動量の増加が認められた¹⁰⁾。また、4 週後に、線条体の高親和性 DA D2 受容体の割合が増加していた¹⁸⁾。さらに、幼若期(生後 7 日目)に同様の処置を加えたラットでは、生後 35 日にまず扁桃体において、56 日には側坐核、線条体においても DA および代謝産物濃度の増加が生じ²³⁾、扁桃体においてはメタンフェタミン(MAP)誘発性の細胞外 DA 放出の増大も認められた。これらの結果は、左嗅内皮質傷害が、思春期後に辺縁 DA 系の過剰活動を誘発することを示している。

左嗅内皮質傷害ラットでは、フットショックストレスおよび心理的ストレス負荷により、扁桃体における MAP による細胞外 DA 放出の増大が生じ²⁴⁾、ストレスに対する辺縁 DA 系の反応性増大が認められた。最近 Uehara ら²⁵⁾ は、左嗅内

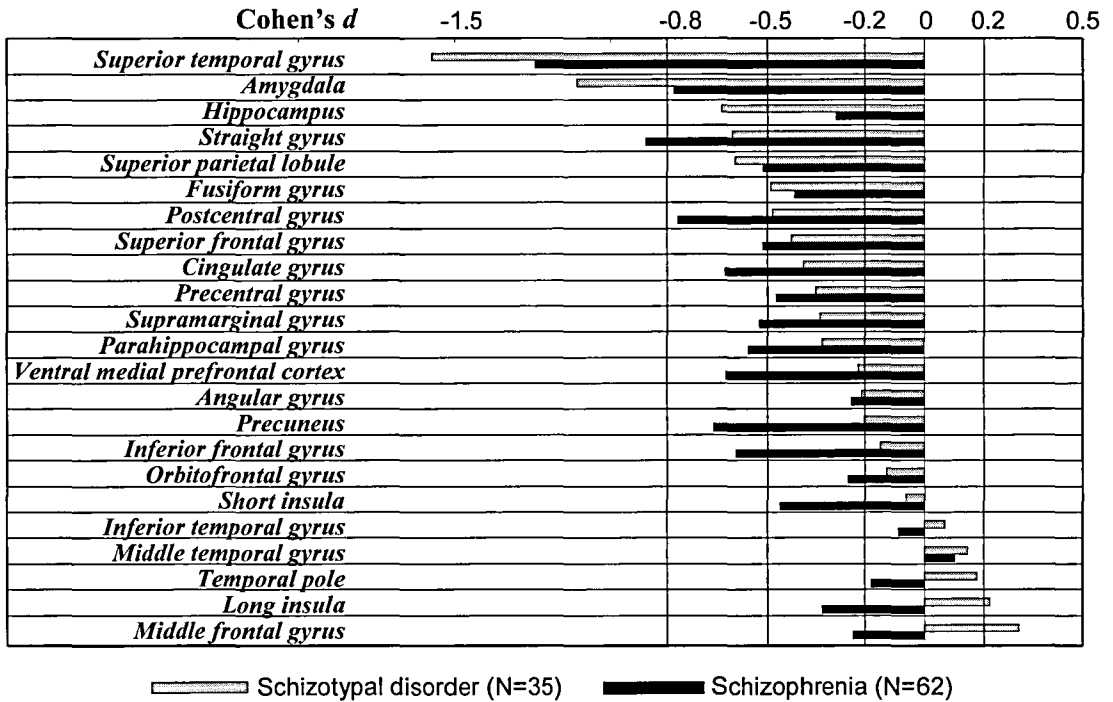


図1 統合失調型障害患者（35例）および統合失調症患者（62例）を健常者（63名）と比較したときの、各脳領域における体積変化のeffect size (Cohen's *d*)

皮質傷害ラットの内側前頭前皮質に、リドカインを注入して不活性化した影響を検討している。内側前頭前皮質の不活性化を加えたラットでは、扁桃体だけでなく、側坐核におけるMAP誘発性の細胞外DA放出の増大が認められた。すなわち、内側側頭葉の病変に、前頭前野の不活性化が加わることにより、辺縁DA系の過剰活動がさらに増強された。この結果は、側頭葉の変化に前頭葉の変化が加わることにより、精神病症状が顕在化するという、上記の統合失調症の発症過程についての仮説を支持している。

3. 統合失調症におけるドーパミン機能、 前頭前野、およびストレス

ポジトロンエミッション断層撮影 (PET) やシングルフォトンエミッションコンピュータ断層撮影 (SPECT) を用いて、ヒトの線条体前シナプスからのDA放出量を測定することができる。

すなわち、アンフェタミンの投与前後にDA D2受容体リガンドによる受容体イメージングを行い、投与前から投与後への、線条体における特異結合の減少の程度が、前シナプスからのDA放出量を反映することを利用する。 [¹¹C]racloprideとPETによる検討では、アンフェタミン0.2 mg/kg投与による [¹¹C]raclopride結合の減少は、健常者では15.5%であったのに比較して、統合失調症患者では22.3%と有意に増大していた⁴⁾。また、 [¹²³I]iodobenzamide (IBZM) とSPECTによる検討では、アンフェタミン0.3 mg/kg投与による [¹²³I]IBZM結合の減少は、健常者が7.6%であるのに対し、統合失調症患者では19.5%と有意に増大し¹³⁾、また統合失調型人格障害では11.6%と中間的な値であった¹⁾。このような、統合失調症患者にみられる、アンフェタミンというDA放出刺激に対する反応性増大はendogenous sensitization¹⁴⁾と呼ばれ、上記の

動物実験の所見とも符合するものである。

統合失調型人格障害における線条体前シナプスからの DA 放出増大が、統合失調症より軽度であったことに、前頭葉の形態変化の違いが関連するかどうかは不明である。しかし、Bertolino ら²⁾は、磁気共鳴スペクトロスコピー (MRS) と [¹¹C]raclopride による PET を用いて、統合失調症患者において、背外側前頭前野の N-acetylaspartate (NAA) が低値であるほど、線条体のアンフェタミンによる DA 放出が高値であったと報告している。また、統合失調症患者では、Wisconsin カード分類テスト試行中の背外側前頭前野における脳血流増加と、線条体における [¹⁸F]DOPA の取り込みが逆相関することも報告されている¹⁶⁾。これらは間接的ではあるが、MRI で認められるような前頭前野の構造的変化が、統合失調症における DA 神経伝達過剰の背景にあることを示唆する所見である。

統合失調症患者において、ストレスに対する反応性と脳形態との関連について調べた研究は、筆者の知る限り、ごくわずかしかない。Breier ら⁵⁾は、2-deoxyglucose (2DG) を投与することにより、低血糖と同様の状態を生じさせたときの血漿ホモバニリン酸 (HVA) などの変化、それと MRI による前頭前野体積との関連を検討した。2DG により血漿 HVA は増加するが、その程度は健常者より統合失調症患者で有意に大きく、また血漿 HVA 増加の程度が大きい患者ほど、左右の前頭前野体積が小さかったという。この結果は、統合失調症では、ストレスに対する DA 系の反応に異常があり、それが前頭前野による抑制的調節の減退に関連するという仮説を支持している。最近 Marcelis ら¹⁵⁾は、同様のデザインで、全脳の灰白質および白質体積と、2DG による HVA 上昇との関連を報告している。

4. 視床下部-下垂体-副腎皮質系と ストレス脆弱性

ストレスが脳に影響を及ぼすメカニズムは多様で複雑であると考えられるが、視床下部-下垂体-

副腎皮質系 (HPA-axis) は、ストレスに対する反応を仲介する主要な経路である。ストレスによって HPA-axis が活性化され、副腎皮質からコルチゾールが分泌されると、海馬などに存在するグルココルチコイド受容体を介するフィードバック機構により、HPA-axis は抑制的な調節を受ける。慢性的ストレスによりコルチゾール高値が持続すると、海馬に対する毒性が発揮され、樹状突起の減少、細胞死、神経新生の減少、神経栄養因子の分泌低下、長期増強の抑制など、さまざまな影響が生じることが知られている⁶⁾。うつ病の病態生理として想定されているこれらの機序は、統合失調症にも関与するという考えがある⁶⁾。上記の統合失調症スペクトラムにおける所見や、統合失調症患者の親族についての MRI 研究から示唆されるように³⁾、統合失調症においては、海馬の体積減少が脆弱性として病前から存在していると考えられる。その場合、思春期に心理社会的ストレスが増大すると、海馬による HPA-axis の抑制的調節が不十分となり、コルチゾールの過剰分泌持続により海馬がさらに傷害を受け、ストレス脆弱性が高まる可能性があるだろう。また思春期のストレス増大は、前頭前野に対する負荷を増大させ、その機能障害が明らかになることが、DA 系の調節に影響することも考えられる。

5. 統合失調症脆弱性遺伝子と脳形態

多数見出されている統合失調症脆弱性遺伝子⁸⁾のいくつかは、ストレス脆弱性に関与している可能性が高い。とくに、catechol-O-methyl transferase (COMT) の機能的一塩基多型 (SNP) である val158met 多型は、酵素活性に影響し、val-COMT を持つものは、met-COMT を持つものに比較して、前頭葉機能が不良であることが知られている⁹⁾。すなわち COMT の val158met 多型は、前頭葉 DA 機能に大きく影響するので、遺伝子型の違いにより、ストレス制御にも差異が生じうると考えられる。また、脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) は、ニューロンの生存や分化だけでなく、思春期

以降の前頭前野の成熟に重要な役割を果たすと考えられ²⁶⁾、DA 機能に影響することが知られているので⁷⁾、やはりストレス反応性に関わると考えられる。そこで、名古屋大学の尾崎紀夫教授らと共同で、統合失調症患者と健常対照者を対象に、脆弱性遺伝子の多型と前頭前野などの体積との関連について検討中である。

6. 今後の課題

上記のように、統合失調症におけるストレス脆弱性には、前頭前野による皮質下 DA 系の調節障害の関与が大きいと考えられる。今後の課題として、統合失調症における脳形態の縦断的变化、とくに病初期における変化とその成立機序を明らかにすることが重要である。そのためには、統合失調症発症前後の縦断的比較研究の推進とともに、思春期における脳の成熟過程とその障害機序について、分子からシステムレベルまでの解明が望まれる。また、脳の形態学的変化を中間表現型とした、疾患感受性遺伝子研究を、脳形態の縦断的变化を考慮しながら進めることも重要と考えられる。

文 献

- 1) Abi-Dargham, A., Kegeles, L.S., Zea-Ponce, Y., et al.: Striatal amphetamine-induced dopamine release in patients with schizotypal personality disorder studied with single photon emission computed tomography and [¹²³I]iodobenzamide. *Biol Psychiatry*, 55; 1001-1006, 2004
- 2) Bertolino, A., Breier, A., Callicott, J.H., et al.: The relationship between dorsolateral prefrontal neuronal N-acetylaspartate and evoked release of striatal dopamine in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 22; 125-132, 2000
- 3) Boos, H.B.M., Aleman, A., Cahn, W., et al.: Brain volumes in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 64; 297-304, 2007
- 4) Breier, A., Davis, O.R., Buchanan, R.W., et al.: Effects of metabolic perturbation on plasma homovanilic acid in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 50; 541-550, 1993
- 5) Breier, A., Su, T.-P., Saunders, R., et al.: Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: Evidence from a novel positron emission tomography method. *Proc Natl Acad Sci USA*, 94; 2569-2574, 1997
- 6) Corcoran, C., Walker, E., Huot, R., et al.: The stress cascade and schizophrenia: etiology and onset. *Schizophr Bull*, 29; 671-692, 2003
- 7) Guillin, O., Demily, C., Thibaut, F.: Brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia and its relation with dopamine. *Int Rev Neurobiol*, 78; 377-395, 2007
- 8) Harrison, P.J., Weinberger, D.R.: Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry*, 10; 40-58, 2005
- 9) Kawasaki, Y., Suzuki, M., Nohara, S., et al.: Structural brain differences in patients with schizophrenia and schizotypal disorder demonstrated by voxel-based morphometry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 254; 406-414, 2004
- 10) Kurachi, M., Sumiyoshi, T., Shibata, R., et al.: Changes in limbic dopamine metabolism following quinolinic acid lesions of the left entorhinal cortex in rats. *Psychiatry Clin Neurosci*, 54; 83-89, 2000
- 11) Kurachi, M.: Pathogenesis of schizophrenia: Part II. Temporo-frontal two-step hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci*, 57; 9-16, 2003
- 12) 倉知正佳: 統合失調症の病態形成: 側頭-前頭2段階発症仮説. *臨床精神薬理*, 8; 1309-1323, 2005
- 13) Laruelle, M., Abi-Dargham, A., van Dyck, C. H., et al.: Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93; 9235-9240, 1996
- 14) Laruelle, M.: The role of endogeneous sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: implications from recent brain imaging studies. *Brain Res Rev*, 31; 371-384, 2000
- 15) Marcelis, M., Suckling, J., Hofman, P., et al.: Evidence that brain tissue volumes are associated with HVA reactivity to metabolic stress in schizophrenia.

Schizophr Res, 86 ; 45-53, 2006

16) Meyer-Lindenberg, A., Miletich, R.S., Kohn, P. D., et al. : Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia. *Nature Neurosci*, 5 ; 267-271, 2002

17) Siever, L.J., Davis, K.L. : The pathophysiology of schizophrenia disorders : perspectives from the spectrum. *Am J Psychiatry*, 161 ; 398-413, 2004

18) Sumiyoshi, T., Seeman, P., Uehara, T., et al. : Increased proportion of high-affinity dopamine-D2 receptors in rats with excitotoxic damage of the entorhinal cortex. *Mol Brain Res*, 140 ; 116-119, 2005

19) 鈴木道雄, 高橋 努, 川崎康弘ほか : 統合失調症脳の構造的変化. *臨床精神薬理*, 7 ; 321-330, 2004

20) 鈴木道雄, 住吉太幹, 倉知正佳 : 統合失調症の病態解明—富山医科薬科大学における取り組み—. *脳と精神の医学*, 15 ; 353-359, 2004

21) Suzuki, M., Zhou, S.-Y., Takahashi, T., et al. : Differential contributions of prefrontal and temporolimbic pathology to mechanisms of psychosis. *Brain*, 128 ; 2109-2122, 2005

22) Takahashi, T., Suzuki, M., Zhou, S.-Y., et al. : Morphologic alterations of the parcellated superior

temporal gyrus in schizophrenia spectrum. *Schizophr Res*, 83 ; 131-143, 2006

23) Uehara, T., Tanii, Y., Sumiyoshi, T., et al. : Neonatal lesions of the left entorhinal cortex affect dopamine metabolism in the rat brain. *Brain Res*, 860 ; 77-86, 2000

24) Uehara, T., Sumiyoshi, T., et al. : Modulation of stress-induced dopamine release by excitotoxic damage of the entorhinal cortex in the rat. *Brain Res*, 989 ; 112-116, 2003

25) Uehara, T., Sumiyoshi, T., Matsuoka, T., et al. : Effect of prefrontal cortex inactivation on behavioral and neurochemical abnormalities in rats with excitotoxic lesions of the entorhinal cortex. *Synapse*, 61 ; 391-400, 2007

26) Webster, M.J., Weickert, C.S., Herman, M.M., et al. : BDNF mRNA expression during postnatal development, maturation and aging of the human prefrontal cortex. *Dev Brain Res*, 139 ; 139-150, 2002

27) Zhou, S.-Y., Suzuki, M., Takahashi, T., et al. : Differential volume deficits in the parietal regions in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res*, 89 ; 35-48, 2007