

第1回統合失調症国際研究学会に参加して

吉原 雄二郎¹⁾, 武井 教使²⁾

2008年6月21日から6月25日の5日間、第1回統合失調症国際研究学会(1st Schizophrenia International Research Society Conference; SIRS)がイタリア・ベニスのリド島で開催された。機関誌は、Schizophrenia Researchであり、学会で発表された内容の抄録が掲載されている。統合失調症研究に関する世界の最先端の動向は、読者の今後の研究の展開を図る上で有益と思われる。ここでは紙幅の都合から、学会全体のまとめ(御希望の方は武井まで御連絡下さい。完全版をお送りいたします)の中から、筆者らが特に興味をもつ、2領域(遺伝子関連と画像関連)に限定して報告させていただく。

まず、遺伝子関連の部門で注意を引いたのは、流行とも言えるが、遺伝子と画像・神経心理などの他の指標とを結びつけた報告である。統合失調症関連遺伝子候補としては、NRG1 (Neuregulin 1), COMT (Catechol-O-Methyl Transferase), DISC1 (Disrupted-in-Schizophrenia 1), DTNBP1 (Dysbindin 1)が多くの研究者に取り上げられていた。特に、神経細胞の遊走と軸索誘導、髄鞘化への関与が示唆されるNRG1は、統合失調症や躁うつ病の白質異常を説明しうる感受性遺伝子の可能性として着目され、報告が相次いだ。McIntosh (エジンバラ大学)らは、NRG1のTT genotypeを保有する統合失調症と躁うつ病患者では、核磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging; MRI)法の一つである拡散強調画像(diffusion-weighted image; DWI)において内包前脚のFA (fractional anisotropy:

異方性の強さの指標、スカラー量;病変部では低下する)値が低下すると報告した。COMTは、前頭葉のドーパミン調節に関与しているドーパミン代謝酵素の一つであり、現在、COMT遺伝子の1塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNP)の一つであるVal 158 Met多型が最もよく研究されている。学会では、COMTと大麻(cannabis)との関係について報告されていた。昨今、大麻の乱用が、統合失調症類似の精神障害を来すという報告がヨーロッパを中心に盛んになされてきているが(Schizophrenia Bulletinに近々総説が掲載予定)、大麻の成分である Δ 9-THC(delta-9-tetrahydrocannabinol)が病因的関連から着目されている。Henquet(マーストリヒト大学)らは、COMT Val 158 Metのキャリアーは Δ 9-THCにより、精神病症状を呈しやすいと報告していた。 Δ 9-THCについては、その他にもD'Souza(エール大学)やMurray(ロンドン精神医学研究所、及びキングス・カレッジ)らが、健常者でも Δ 9-THCにより学習能力、注意と記憶に障害が出現すると述べていた。Burdick(アルバート・アインシュタイン大学)らは、DTNBP1が統合失調症患者の知能低下(統合失調症群はIQの分布が、健常者に比べ低下しているという知見は確立されている)と関連することや、DISC1の遺伝子多型の一つが前頭葉皮質体積低下と陽性症状の重症度と関連すると発表した。最近の遺伝子研究手法の流れを踏まえ、O'Donovan(カーディフ大学)やGejman(ノースウェスタン大学)は、全ゲノム関連解析(GWAS: genome-wide association study)研究に言及し、数千から数万単位の膨大なサンプル数が必要なこの解析法は、他の糖尿病などのごく一般的疾患(common diseases)と同じように精神疾患にも適応可能であるが、糖尿病2型以上に

著者所属: 1) 浜松医科大学精神神経科, 2) 浜松医科大学子どものこころの発達研究センター

受理日: 2009年7月4日

統合失調症の遺伝形式は複雑であり、擬陽性が出やすいこと、また、遺伝子相互の関連性が見逃されやすいことを指摘していた。また、Crow (SANE POWIC センター, 英国) は、遺伝子研究は莫大な費用を投資しているにもかかわらず、実りが少なく、Weinberger (NIMH) らの研究の有益性を痛烈に批判していた。

画像研究については、研究の手法の観点に着目して、主だったものを整理してみる。磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging ; MRI) を主として、他にも MR スペクトロスコピー (MRS), PET (positron emission tomography) による研究が報告されていた。脳画像により得られる指標にとどまらず、神経心理学的変数、遺伝子、薬物への反応との相関や、経時的変化を捉えようとするものが目立った。調査の対象群としては、特異性との観点ではあるが、躁うつ病と統合失調症の両障害を扱う研究が多かった (ここ数年の本学会の動向でもある)。具体例としては、Buchsbaum (マウント・サイナイ・スクール) らが、両疾患の相違点としてブロードマン領域 22 野 (感覚性言語野) の白質体積が躁うつ病では増加し、一方、統合失調症では減少していると報告した。また、統合失調症の中でも初回エピソード (first episode psychosis ; FE) の患者と、統合失調症の前駆症状のみにとどまり発症の危険性が高い被験者 (at risk mental state : ARMS) を対象とした研究が多数みられた。サンプルを収集しにくいハイリスクを対象にしたエジンバラ大学の前方視的研究では、200 人の被験者を 10 年間にわたって追跡調査し、MRI による脳形態学的調査から、精神病に移行する被験者は、内側側頭葉と小脳の体積が低下していたと報告した。MRI 画像データの解析法としては、全脳解析よりも脳の一部に関心領域を絞ったものが多くみられた。これは、擬陽性の脳領域を見出すことより、仮説に重きを置いた (hypothesis-driven) アプローチに主流が移行してきたものと思われる。このことは、脳機能的研究についても当てはまる。

その脳機能的研究の例として、functional MRI (fMRI) を用いた Tamminga (テキサス・サウスメディカルセンター) らの報告では、統合失調症の病態との関連が指摘される内側側頭葉に関心領域が絞られ、統合失調症者で認められる内側側頭葉の血流増加が非定型抗精神病薬の投与によって軽減される結果が示された。他の fMRI としては、IoP (Institute of Psychiatry) のグループが FE と ARMS を対象として作業記憶の負荷テストを用いて、FE と ARMS の両群に内側側頭葉皮質に活動性の上昇を認め、代償性の過活動を示唆すると報告していた。同グループはまた、健常者と ARMS, FE を対象として、 ^{18}F -fluoro-DOPA をリガンド (放射性物質) として用いた PET 研究から、ドーパミンシナプス前ニューロンの神経伝達物質を測定した結果を発表した。健常者, ARMS, FE の順に、階段状に ^{18}F -fluoro-DOPA の Ki (流入係数) 値が線条体で上昇しているという結果が示された。また、ARMS 群のなかで 20~45% は 1~2 年以内に精神病を発現するが、ARMS の中で精神病に移行する群と非移行群との比較においてはドーパミン機能の相違は認められなかったとしている。組織の化学シフトを測定する MRS 研究では、Wood (メルボルン精神神経センター) らが、FE を対象として、グルタミン酸の代謝物であり、酸化ストレスから脳を守る重要な役割を果たしている Glutathione が内側側頭葉で健常者と比較して上昇していることを発表していた。先に触れたが、画像研究の歴史でその手法が確立されつつある拡散強調画像 (DWI) を取り入れた報告が、複数のグループによってなされていた。統合失調症に対するこれまでの DWI による研究報告では、白質神経線維の異常は脳梁、帯状束、鉤状束、脳弓に指摘されているが、Kubicki (ハーバードメデイカルスクール) らは、鉤状束の白質異常は統合失調症に特異的でないこと、また、McIntosh (エジンバラ大学) からも鉤状束と内包の白質異常は躁うつ病でも認められることを指摘していた。

以上、動物モデルなどの基礎科学的研究から治療的戦略も含めた多岐領域 (30 のセッション) の中で、筆者らが特に着目した領域のみの紹介にとどまるが、示唆に富む情報が得られる学会であり、臨床に従事される先生をはじめ研究を志す若

手の医師に是非推薦したい学会である。次回のこの学会は、2010年4月10日から4月14日までイタリア・フィレンツェで開催される予定である。

注：文中、人名は敬称を割愛させていただいた。
