

第 105 回日本精神神経学会総会

教育講演

統合失調症の進行性変化の根底にあるもの
——白質異常とオリゴデンドロサイトの動態——

岸本 年史 (奈良県立医科大学精神医学)

脳画像研究により、統合失調症の脳の構造的異常があきらかになっており、急性期の統合失調症の患者では脳の変化が起こっていることは証拠が積み重なっている。慢性期の脳の構造的進行性変化については、脳の構造的変化について慢性統合失調症では、発症から少なくとも 20 年までは持続的な脳実質の減少と脳室の拡大があり、健常者の減少は 1 年あたり 0.2% であり、慢性統合失調症は 1 年あたり 0.5% と健常者の 2 倍に上る。進行性の萎縮は前頭野側頭野（灰白質）で大きく、その程度は予後不良、陰性症状、認知症状と関係している。この脳の進行性変化の基礎にある病態生理学的プロセスを明らかにすることは重要である。なぜなら、それによって最終的にプロセスを停止させる、あるいは逆転させることも可能であると考えられるからである。オリゴデンドロサイトに関係した機能障害の可能性が示されており、これが脳組織の持続的減少の原因の一つとも考えられる。また MRI 画像解析による白質容積の減少や拡散テンソル画像解析による白質における質的な異常も認めている。われわれの統合失調症の動物モデル実験でも、オリゴデンドロサイトの異常を認めており、このオリゴデンドロサイトの異常は、発症後の進行性変化にとって重要であると思われる。

1. 慢性期に脳の進行性の変化は存在するか？

脳画像研究により、統合失調症の脳の構造的異常があきらかになっており、統合失調症患者の脳は、健常者に比較して灰白質で 2%、白質で 1%、全脳で 3% と減少し、側脳室 (20%)・第三脳室・髄液腔 CSF の増加を伴う¹⁾。この構造的異常がいつ生じてきているのかはいまだ明らかでないが、臨床症状の激しくまた機能レベルの低下も著しくなりやすい初回精神病エピソードで灰白質の減少が報告されており、初回エピソードの統合失調症患者 34 名の 1 年の MRI によるフォローアップ研究では、大脳灰白質で 2.9% の減少を認めている²⁾。同様に初回入院の統合失調症患者 13 名、初回入院の気分障害患者 15 名、健常者 22 名

のフォローアップ研究では発症の時点ですでに存在していた左上側頭回の萎縮は 1.5 年で約 7% の進行性の萎縮を認めている⁴⁾。また初回入院統合失調症患者 11 名、初回入院気分障害患者 13 名、健常者 13 名でのクロスセクショナルな 1.5 年の MRI と聴覚性 MMN を測定したフォローアップ研究では、当初 MMN の振幅は各群で差がなかったが、統合失調症では MMN の振幅とヘルシュ回の内容積との間に相関があり、1.5 年後の聴覚性 MMN の振幅（ヘルシュ回と側頭葉聴覚皮質を主な起点とするエコーイック記憶の機能的プロセスの電気生理的指標）の低下と左ヘルシュ回の内容積減少とに強い相関があることが示された⁸⁾。これは側頭の脳の構造的変化とその機能的変化が

相関していることは脳の経時的かつ進行性の構造的変化が機能的変化の基礎となっている、またその逆も想定されることを示している。また早期つまり出生前・周生期の神経発達病変が思春期後の神経発達病変を惹起すると考えられており、発症前から前頭前野の灰白質の減少と正常でない connectivity が存在し、発症後、海馬傍回、眼窩前頭皮質、帯状回は進行性に萎縮するとの報告もある⁸⁾。さらに前述のとおり、発症の時点ですでに存在していた左上側頭回の萎縮は1.5年で約7%の進行性の萎縮を呈する⁹⁾との報告もあり、急性期の統合失調症の患者では脳の変化が起きていることは証拠が積み重なっている。

初回エピソード以降にみられるいわゆる慢性期の脳の構造的進行性変化についてはいかがであろうか。慢性期の統合失調症に見られる脳の構造的変化についてのMRIとCTの縦断的研究11論文のレビューによると、慢性統合失調症では、発症から少なくとも20年までは持続的な脳実質の減少と脳室の拡大があり、健常者の減少は1年あたり0.2%であり、慢性統合失調症は1年あたり0.5%と健常者の2倍に上る、進行性の萎縮は前頭野側頭野(灰白質)で大きく、その程度は予後不良、陰性症状、認知症状と関係していた³⁾。このように慢性の統合失調症患者において脳の進行性変化が続いているという所見は、脳内で1種類以上の病態生理学的プロセスが活発に生じていることを示唆する証拠である。この脳の進行性変化の基礎にある病態生理学的プロセスを明らかにすることは重要である。なぜなら、それによって最終的にプロセスを停止させる、あるいは逆転させることも可能であると考えられるからである。

2. 病態生理学的プロセスと白質異常

われわれはその病態生理学的プロセスについて推測することしかできないが、統合失調症患者の死後脳研究では、神経細胞の密度の上昇と樹状突起(シナプス結合)の減少があり、神経細胞の密度の増加は前頭前野の深部白質の maldistribution と関係しているなど白質の異常が示唆され²⁾、

またマイクロアレイによるオリゴデンドロサイト関連因子の低下や電子顕微鏡解析によるミエリンの菲薄化などが報告されており¹⁰⁾、ミエリン(オリゴデンドロサイト)に関係した機能障害の可能性が示されており、これが脳組織の持続的減少の原因の一つとも考えられる。またMRI画像解析による白質容積の減少や拡散テンソル画像解析による白質の fraction anisotropy (FA) 値の低下、すなわち白質における質的な異常も報告されている。また発症早期と慢性期の白質異常を検討した思春期統合失調症の統合失調症患者23名と慢性期の成人統合失調症35名の拡散テンソル画像による研究では白質異常は、側頭葉では発症時から存在し、前頭葉では発症後に進行していた⁹⁾。オリゴデンドロサイトは、軸索を覆うミエリンを形成する細胞であり、跳躍伝導により軸索の伝導速度を促進させている。オリゴデンドロサイトが障害されると神経伝導速度が低下し、その脳機能に異常をきたす。オリゴデンドロサイトが障害される代表的疾患は異染性白質ジストロフィー(metachromatic leukodystrophy: MLS)と多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)である²⁾。MLSは常染色体劣性遺伝病で、ライソソーム酵素の一つである arylsulfatase A の欠損により、その基質であるスルファチドが、脳・腎などに蓄積する疾患で、臨床的には白質ジストロフィー・末梢神経障害を呈する。病型は、乳幼児型、若年型、成人型に分類される。成人型は幻聴や感情鈍麻などの統合失調症様の精神症状を呈し、統合失調症と間違われることもある。MSは中枢性脱髄疾患の一つで、脳、脊髄、視神経などに病変が起こり、多彩な神経症状が再発と寛解を繰り返す疾患であり、それらの一部の患者では統合失調症様の症状が現れる。また両疾患とも統合失調症と同様に認知機能の障害を生じる(表1)。これは統合失調症症状発現とオリゴデンドロサイト異常との関連を示唆している。われわれは統合失調症とオリゴデンドロサイト異常との関連を検討すべく、統合失調症の動物モデルを用いた解析及び拡散テンソル画像を用いた統合失調症患者脳の白質の解

表1 統合失調症・異染性白質ジストロフィー・多発性硬化症の認知機能

cognitive domain	schizophrenia	MLD	MS
IQ	↓	↓	↓
遂行機能	↓	↓	↓
注意	↓	↓	↓
記銘と遅延再生	↓	↓	↓
視覚認知	—	↓	±
非言語的推論	↓	↓	↓
反応時間	↓	↓	↓
言語の流暢性	↓	—	↓
処理速度	↓	↓	↓
陳述/作業	↓	↓	↓
新規学習	↓	↓	↓
問題解決	↓	↓	↓
視覚処理	—	↓	↓
読書力	—	—	—
言語能力	—	—	—
言語の繰り返し	—	—	—
手続き記憶	—	—	—

MLD：異染性白質ジストロフィー (metachromatic leukodystrophy)

MS：多発性硬化症 (multiple sclerosis)

下向きの矢印 (↓) は低下を示す。

文献6) より改変

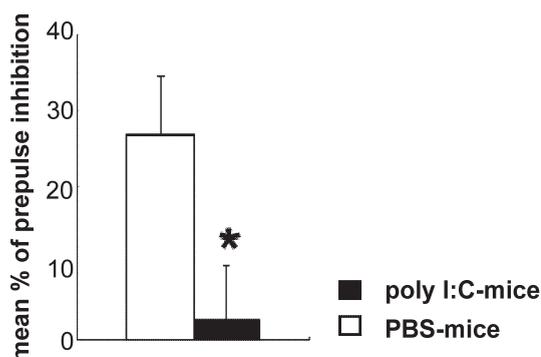


図1

インフルエンザウイルス感染と同様の免疫応答を発現させた2本鎖RNAである poly I:C を胎生9.5日に母体マウスに腹腔内投与された仔マウスは、63日齢で統合失調症様の感覚ゲーティングの行動異常、驚愕刺激のプレ刺激による驚愕反応の抑制の減弱を認めている。

析を行っている。

3. オリゴデンドロサイトの動態

われわれの動物モデルを用いた解析は次のとおりである。

インフルエンザウイルス感染症など何らかの感染症に母体が罹患すると、その母体から生まれた子が統合失調症を発症しやすいということは疫学的に明らかになっているが、インフルエンザウイルス感染と同様の免疫応答を発現させる2本鎖RNAである polyinosinic-polycytidylic acid (poly I:C) を妊娠マウスに注入し、その母体から生まれた仔マウスを統合失調症のモデルとして作製した⁵⁾。C57BL/6マウスの胎生9.5日に母体マウスに poly I:C を腹腔内投与し、63日齢で統合失調症様の感覚ゲーティングの行動異常、驚愕刺激のプレ刺激による驚愕反応の抑制の減弱を認めた (図1)。その仔マウスを用いてオリゴデンドロサイトについて解析した。poly I:C を注入し

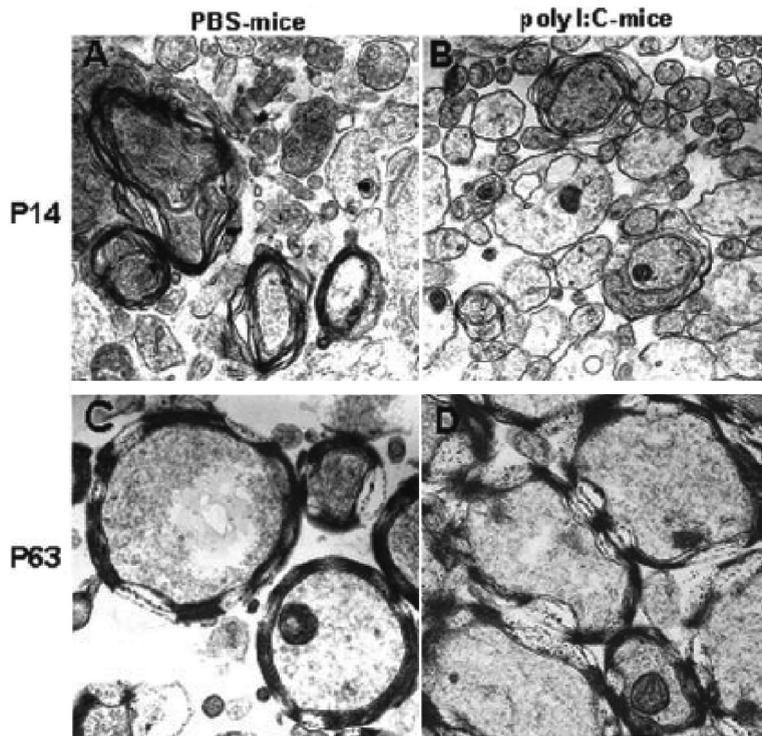


図2

poly I:C を注入された母体から生まれた仔マウス (poly I:C マウス) の幼若期 (14 日齢) の海馬では、溶剤 (PBS) のみを注入されたコントロールに比較しミエリン化が遅延しており、またそれに伴い軸索径にも異常がみられる。一方、成熟期 (63 日齢) にはオリゴデンドロサイトの異常を確認できない。

た母体から生まれた仔マウス (poly I:C マウス) の幼若期 (14 日齢) の海馬ではミエリン化が遅延しており、またそれに伴い軸索径にも異常がみられた。一方、成熟期 (63 日齢) にはオリゴデンドロサイトの異常を確認できなかった (図2)。poly I:C マウスでは、幼若期に海馬のミエリンの形成不全を一過性に認めるが、成熟期ではミエリンの形成不全は消失するものの、統合失調症のモデルの指標の一つである驚愕反応のプレパルスの刺激による抑制減弱は成熟期においても持続していた。この結果は母体の感染症による統合失調症発症には幼若期海馬のミエリン化や軸索発達の障害が関与している可能性を示唆している。次にその可能性を確かめるため、ラットの幼若期海馬におけるミエリン化を lysophosphatidylcholine 投

与により遅延させたところ、poly I:C マウスと同様の統合失調症様の行動異常が認められた。この結果からも、幼若期海馬のミエリン化の遅延は統合失調症症状と関連していることが考えられた⁶⁾。

次に、ミエリンの形成不全すなわち脱髄モデルを作り検討した。脱髄を生ずる cuprizone を食べさせたマウスは統合失調症のようになることが報告されている¹¹⁾が、その脱髄の時期がどのように行動に影響を及ぼすか検討した。マウスの思春期と成体期に相当する時期にミエリンを障害し、その後の行動を観察し、発症時期の相違が行動にどのような影響を及ぼすのかを観察するために、B57BL/6 マウスに、思春期群は 29 日齢から 56 日齢までのあいだ、成体期群は 57 日齢から 84 日齢までのあいだ、それぞれ cuprizone を食事と

もにあたえ、そののちは同剤を含まない通常の食事を与えて、126日齢で行動実験解析をおこなった(図3)。両群とも、4週間のcuprizone摂取により脳梁にて脱髄が確認され、126日齢ではその脱髄は回復した。両群で物体認識や不安については差がなかったものの、思春期にミエリンが障害されたマウスは、長期にワーキングメモリが障害

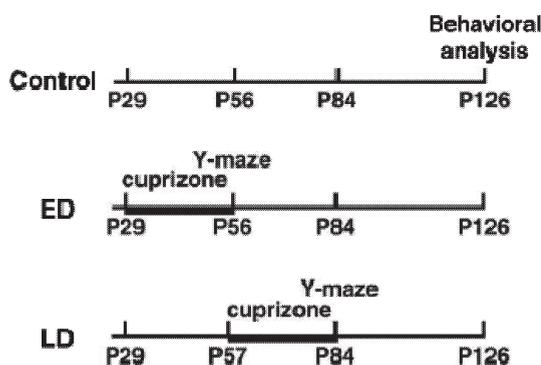


図3

マウスの思春期と成体期に相当する時期にミエリンを障害するために、B57BL/6マウスに、思春期(ED: early demyelination)群は29日齢から56日齢までのあいだ、成体期(LD: late demyelination)群は57日齢から84日齢までのあいだ、それぞれcuprizoneを食事とともにあたえ、そののちは同剤を含まない通常の食事を与えて、126日齢で行動実験解析をおこなった。

され、また思春期にミエリンが障害されたマウスは、フィールドの中央に行きにくく、社会性が低下している(図4)という興味深い結果が得られた¹²⁾。Cuprizoneは広範囲に脱髄を生じ、多発性硬化症のモデルとして認知されているので、統合失調症のモデルとするには困難があるが、成熟期の脱髄は回復すれば行動には影響を及ぼさないものの、思春期の脱髄はそののち回復しても行動異常に影響を与え、その異常が持続する。これは思春期発症の統合失調症の予後がよくないというわれわれの臨床的経験と一致するものである。

また統合失調症の患者の死後脳で認めるオリゴデンドロサイトの異常¹⁰⁾は発症後の変化によるのではないかと考えた。そこでpoly I:Cマウスにさらに心理的ストレスとしての水浸拘束ストレスをかけたところ、オリゴデンドロサイトの動態に変化がみられた。またそのマウスではストレスを負荷していないpoly I:Cマウスで認めない空間認知異常が現れた。統合失調症の認知異常は発症後も進行することがあり、これらの結果は発症後の認知機能の変化とオリゴデンドロサイトの動態との関連性を示唆するものである。動物モデルの結果を統合失調症症状と関連付けることには多くの議論があるものの、統合失調症患者死後脳のオリゴデンドロサイトの異常は、発症後の進行

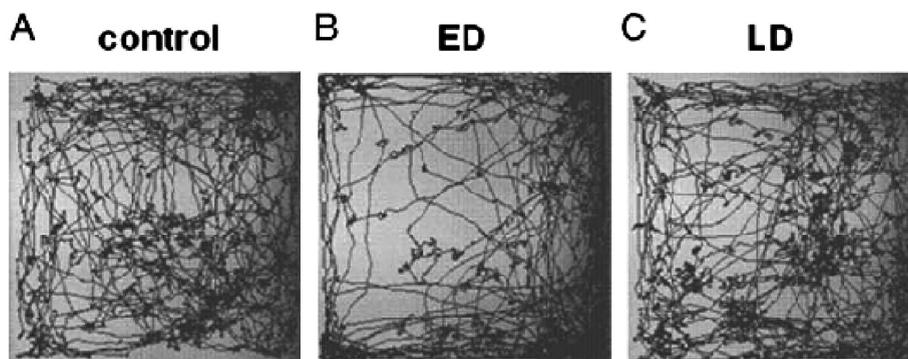


図4

オープンフィールド・テストはcuprizoneの投与が終了して、ED群は10週後、LD群は6週後におこなわれた。コントロール群に比較してLD群は社会性に差がないが、ED群、つまり思春期にミエリンが障害されたマウスは、フィールドの中央に行きにくく、社会性が低下している。

性変化にとって重要な位置を占めているのではなかろうか。

文 献

1) Cahn, W., Hulshoff Pol, H.E., Lems, E.B., et al. : Brain volume changes in first-episode schizophrenia : a 1-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry*, 59 ; 1002-1010, 2002

2) Davis, K.L., Stewart, D.G., Friedman, J.I., et al. : White matter changes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 60 ; 443-456, 2003

3) Hulshoff Pol, H.E., Kahn, R.S. : What happens after the first episode? A review of progressive brain changes in chronically ill patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 34 (2) ; 354-366, 2008

4) Kasai, K., Shenton, M.E., Salisbury, D.F., et al. : Progressive decrease of left Heschl gyrus and planum temporale gray matter volume in first-episode schizophrenia. A longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 60 ; 766-775, 2003

5) Makinodan, M., Tatsumi, K., Manabe, T., et al. : Maternal immune activation in mice delay myelination and axonal development in the hippocampus of the offspring. *J Neurosci Res*, 86 ; 2190-2200, 2008

6) Makinodan, M., Tatsumi, K., Okuda, H., et al. : Lysophosphatidylcholine induces delayed myelination

in the juvenile ventral hippocampus and behavioral alterations in adulthood. *Neurochem Int*, 53 ; 374-381, 2008

7) Makinodan, M., Yamauchi, T., Tatsumi, K., et al. : Demyelination in the juvenile period, but not in adulthood, leads to long-lasting cognitive impairment and deficient social interaction in mice. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 33 (6) ; 978-985, 2009

8) Salisbury, D.F., Kuroki, N., Kasai, K., et al. : Progressive and interrelated functional and structural evidence of post-onset brain reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 64 ; 521-529, 2007

9) Schneiderman, J.S., Buchsbaum, M.S., Hazneder, M.M., et al. : Age and diffusion tensor anisotropy in adolescent and adult patients with schizophrenia. *Neuroimage*, 45 ; 662-671, 2009

10) Tkachev, D., Mimmack, M.L., Ryan, M.M., et al. : Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet*, 362 ; 798-805, 2003

11) Wright, I.C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P. W., et al. : Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157 ; 16-25, 2000

12) Xiao, L., Xu, H., Zhang, Y., et al. : Quetiapine facilitates oligodendrocyte development and prevents mice from myelin breakdown and behavioral changes. *Mol Psychiatry*, 13 ; 697-708, 2008