

第105回日本精神神経学会総会

シンポジウム

統合失調症と ω 3系不飽和脂肪酸

吉川 武男 (独立行政法人理化学研究所脳科学総合研究センター分子精神科学研究チーム)

はじめに

統合失調症を含めた精神疾患は、原因の確固たる手がかりがないため、病因の仮定を必要としない遺伝解析学的アプローチ (いわゆる“ポジショナルアプローチ”) が必要であった。連鎖解析から始まって、最近では数千人単位のケースと対照群を用いて50万~100万個のSNP (single nucleotide polymorphism: 一塩基多型) を調べる大規模研究 (GWAS: genome-wide association study) が欧米の複数のコンソーシアムから報告されるに至った^{7,14,17}。しかし、統計学的にはゲノムワイドの多重比較を考慮して補正すると、有意なSNPはないか数個以内にとどまる。また有意なSNPも、引き起こされる機能上の変化が不明であることが多く (これは市販されている解析プラットフォームが採用しているSNPしか調べられないことに拠っている部分が多いが)、精神疾患の病因・病態像の全体を把握できる見通しは立っていない。精神疾患の医療および研究従事者の悩みは尽きないが、これからも発表され続けるであろうGWASのデータを、単にバイオインフォマティクスを駆使してみるだけでなく、生物学的なかすかな手がかりと組み合わせて考えることにより、展望が開けないか自問自答する。本シンポジウムでは、「生物学的なかすかな手がかり」として多価不飽和脂肪酸に焦点を当てて、統合失調症について考えてみたい。

1. 脂肪酸とは

脂肪酸とは、長鎖炭化水素の1価のカルボン酸

で、炭素数および不飽和結合 (炭素原子間の二重や三重結合) の有無やその数によって以下のように命名分類されている:

- 飽和脂肪酸—炭素鎖に二重結合あるいは三重結合がない。
- 不飽和脂肪酸—炭素鎖に二重結合、三重結合を持っている。

さらに不飽和脂肪酸は二重結合の数が1つであるか、複数であるかによって以下のように区別されている:

- 一価不飽和脂肪酸—二重結合の数が1つ。
- 多価不飽和脂肪酸—二重結合の数が2つ以上。

脂肪酸の命名法として数値表現があり、18:0と表記されるステアリン酸は、炭素数が18で二重結合が0ということである。さらに不飽和脂肪酸に関しては、最初の二重結合が何番目の炭素原子にあるかによって、大きく3つに分かれる:

- ω 3またはn3系—最初の二重結合が左端のメチル基の炭素から数えて3番目の炭素原子にあり、代表的なものにリノレイン酸、エイコサペンタエン酸やドコサヘキサエン酸 (docosahexaenoic acid: DHA) がある。DHAを数値表現すると22:6となる (図1)。
- ω 6またはn6系—最初の二重結合が6番目の炭素原子にあり、代表的なものにリノール酸、アラキドン酸 (arachidonic acid: ARA) やドコサペンタエン酸がある (図1)。
- ω 9またはn9系—最初の2重結合が9番目の炭素原子にある。哺乳類は Δ 9-desaturaseを持っているので、9番目の炭素原子に二重結合

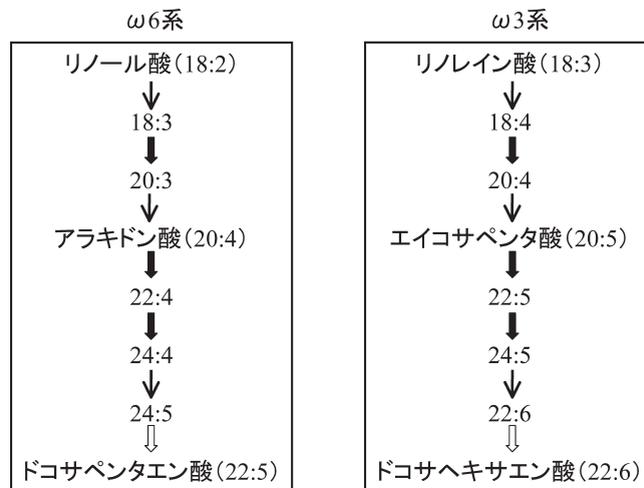


図1 ω 6系と ω 3系不飽和脂肪酸の合成経路

→ : desaturase (二重結合を入れる) ⇨ : elongase (炭素鎖を伸ばす)
 ⇩ : β -oxidase

を入れることが可能である。

哺乳類は、n3の位置、およびn6の位置に二重結合を入れる酵素を持っていないので、DHAやARAは外から摂取するか、あるいは摂取したリノレイン酸やリノール酸を出発点として炭素鎖をelongaseによって延長しdesaturaseによって二重結合を順次付加して合成するしかない。よってこれらは必須脂肪酸といえる。ところでヒトの脳乾燥重量中の15%がDHAで、10%がARAといわれている¹⁵⁾。

2. 多価不飽和脂肪酸と統合失調症

多価不飽和脂肪酸と統合失調症について、今までの臨床知見を大雑把にまとめると以下の5点に集約されると思われる^{1,4,5,8,11,12)}。

- (1) 赤血球膜で不飽和脂肪酸、特に ω 3系のDHAやエイコサペンタエン酸が投薬前から減少している。
- (2) 上記所見は、死後脳（眼窩前頭皮質、背外側前頭前野）でも見られる。
- (3) 不飽和脂肪酸異常所見は男性で顕著である。
- (4) 末梢所見は、抗精神病薬投与で一部改善が

みられる（効果：非定型>定型）。

- (5) ω 3系のDHAには、治療薬として補強作用がある。

ところで、不飽和脂肪酸異常所見に性差がみられるのは、 ω 3系の不飽和脂肪酸の合成に関与する酵素群をコードする遺伝子群が、エストラジオールやプロゲステロンなどの女性ホルモンによって転写が促進される可能性が示唆されている^{3,12)}。

3. 多価不飽和脂肪酸と統合失調症をつなぐ分子

病態研究をより深めるためには、多価不飽和脂肪酸と統合失調症をつなぐ分子に着目する必要があると思われる（図2）。DHAやARAは、グリセロールのsn-2の位置にエステル結合していることが多いが、この位置のエステル結合を加水分解してフリーのDHAやARAを産生するのがホスホリパーゼA₂（PLA₂）という酵素群である。よって、これまでの多価不飽和脂肪酸に関連する分子の研究は、PLA₂に関するものが大半であったが、結果はまちまちであった⁹⁾。我々は、介在分子として以下の経緯からFABP7（Fatty Acid Binding Protein 7）に着目するようになった。

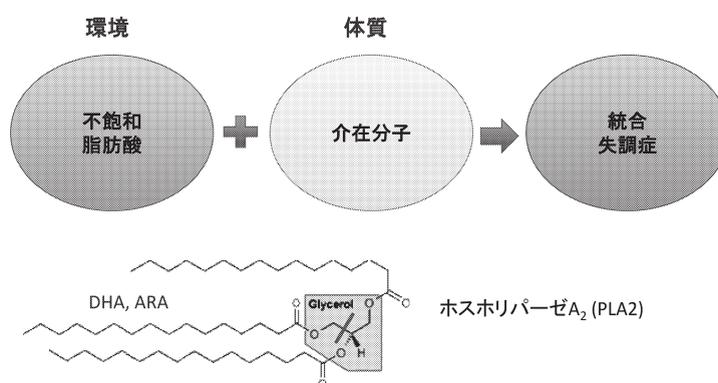


図2 多価不飽和脂肪酸と統合失調症をつなぐ分子

上段：多価不飽和脂肪酸の利用率や摂取状況を環境因子の1つと考えると、介在分子が体質要因と考えられる。
 下段：DHAやARAはグリセロールのsn-2の位置に結合していることが多く、これを切断するのがPLA₂という酵素である。

4. *FABP7* 遺伝子と統合失調症

統合失調症には特異的な“バイオマーカー”や客観的な検査方法があるわけではなく、今でも患者の内的体験の陳述や周囲の人の観察情報に頼っているのが現状である。そこで、2000年代に入ってからエンドフェノタイプ（中間表現型とも言われる）という概念が脚光を浴びるようになった⁶⁾。これは、統合失調症に100%特異的ではないが、健常人と比べると統合失調症に多く観察される生理学的あるいは生化学的所見を指し、薬や症状に影響されない一種の理想的なパラメーターを想定している。統合失調症の遺伝子解析が難航する中、エンドフェノタイプを対象に遺伝学的研究を進めた方が、対象の均一性が上がり、より明確な結果が出やすいのではないかという発想から再発掘されてきた概念である。

統合失調症のエンドフェノタイプの1つにプレパルス抑制 (prepulse inhibition: PPI) があり、統合失調症の患者やその家族ではPPIが低下していると報告されている²⁾。またPPIは、実験動物でもヒトでも同じように測定できる利点がある。

PPIの程度は、原則的に0%から100%までの連続した値をとりうる。このような量的形質は、通常は複数の遺伝子によって制御されている。

我々は、マウスを用いてPPIを制御している遺伝子を同定できれば、それらはヒト統合失調症の有力な感受性遺伝子として解析するに値するのではないかと考え研究を行った。量的形質に關与する遺伝子のある場所を探す方法として、量的形質遺伝子座解析 (Quantitative Trait Loci Analysis: QTL解析) がある。これをマウスに適用した結果、PPIを制御しているメジャーな遺伝子は少なくとも6個あることが判明した¹⁹⁾。その中でも、染色体10番のピークが一番高くシャープであった。染色体10番のピークの95%信頼区間(95%の確率で責任遺伝子が存在する領域)には約30個の遺伝子があったが、その中でも我々は以下の理由で*Fabp7*に注目した：

- 脳に発現が多く見られ、多価不飽和脂肪酸結合タンパク質をコードしており、多価不飽和脂肪酸のうちでもDHAに親和性が高いと*in vitro*で報告されている²⁰⁾。
- 統合失調症の発症脆弱性として、脳の発達期の微細な異常が基底にあるのではないかと種々の知見から言われている（統合失調症の神経発達障害仮説）。*Fabp7*は、特に脳の発達期に発現のピークがある。
- 統合失調症と多価不飽和脂肪酸結合の関連は線

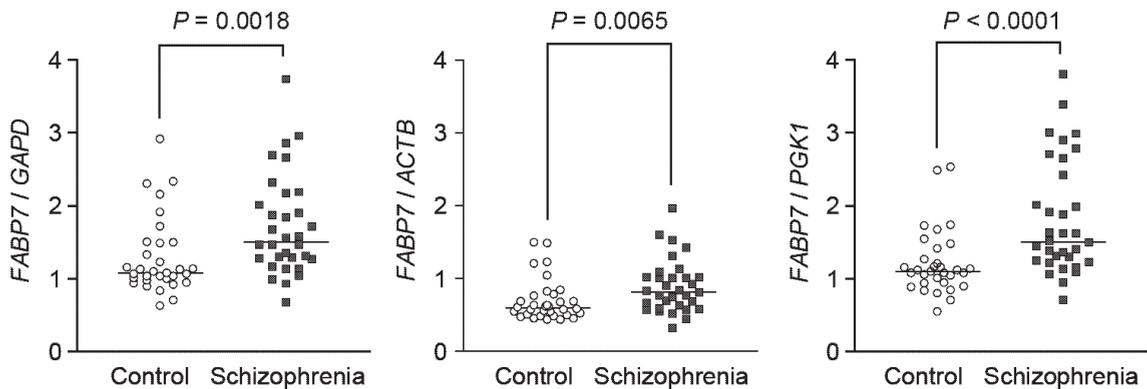


図3 統合失調症死後脳における *FABP7* mRNA の発現
 部位は背側前頭前野で、3種類の内部コントロールを用いて比較してある。文献19)より引用。

り返し報告されてきた(上述)。

Fabp7 がマウス染色体10番上のPPI責任遺伝子(の1つ)であることは、complementation test という遺伝学的方法を用いて最終的に証明したが、方法の詳細は文献¹⁰⁾を参照されたい。

5. *Fabp7* 遺伝子ノックアウトマウス

実際 *Fabp7* ノックアウトマウスを作成しPPIを測定したところ、PPIの減弱が確認された。なお、このマウスはPPIの異常の他に以下の特徴が認められた：

- ・外観および臓器は肉眼解剖的には正常で、成長も正常である。
- ・統合失調症の薬物モデルとして使用されるMK-801 (NMDA受容体の非競合的阻害薬)の反復投与に対する過感受性が認められた¹⁹⁾。統合失調症の病因・病態仮説としてNMDA神経伝達の低下も提唱されているが、この仮説にも適合する。なお電気生理学的解析では、このノックアウトマウスはDHAによるNMDA電流の促進効果が障害されると報告されている¹³⁾。このデータは、*Fabp7* とNMDA受容体の関連をさらに補強するものである。

6. ヒト統合失調症と *FABP7* 遺伝子

統合失調症ではPPIが減弱している、マウス

のPPIを制御している遺伝子の1つが *Fabp7* であるというこれまでの結果から、ヒト *FABP7* 遺伝子は果たして統合失調症に関連があるのかどうか興味があるところである。*FABP7* 遺伝子で知られているSNPを用いて、統合失調症患者と対照群例で各SNPの対立遺伝子頻度を比較してみた。その結果、アミノ酸置換を伴うSNP rs2279381が両群間で有意な頻度差があり、統合失調症の発症に関連があると考えられた¹⁹⁾。また、統合失調症の死後脳(背側前頭前野)を用いて *FABP7* 遺伝子の発現を調べたところ、対照群に比較して発現レベルが上昇していた(図3)¹⁹⁾。この結果は一見すると動物実験のデータと合わない。我々は、統合失調症の死後脳で *FABP7* 遺伝子発現が上昇しているのは、一部の患者では脳の発達期に不飽和脂肪酸の利用率や供給に障害があり、その代償機構として *FABP7* 発現上昇がプログラミングされているのではないかと考えた。この作業仮説にアプローチするために、マウスの妊娠2週間前から生後3週間(離乳期に相当する)まで母親マウスにDHA、ARA欠乏餌を与え、生まれてきた仔マウスが6ヶ月経った時点で *Fabp7* の発現を調べてみた。結果は、DHA、ARA含有餌を与えた群に比較して、欠乏餌を与えた群では発現が上昇していた(図4)。

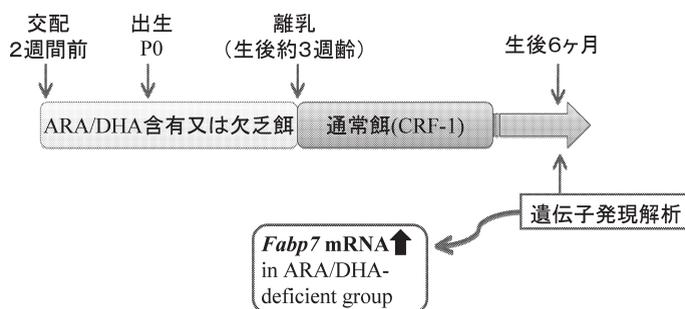


図4 脳の発達期における不飽和脂肪酸の影響

マウスの脳の発達期に ARA/DHA 欠乏餌を与えると、ARA/DHA 含有餌を投与した群と比較して、成体脳（前頭葉）で *Fabp7* 遺伝子の発現が上昇する。

おわりに

統合失調症の原因にはいろいろなものがあると考えるのが自然であるが、その中でも脳の発達期（特に胎児期）に何らかの障害を受け、それによる微細な神経回路の障害が疾患の脆弱性に関係しているという仮説（神経発達障害仮説）は注目されている。これを支持するエビデンスとしては、統合失調症の発症率を上昇させる以下のような疫学的データがある：

- (1) 妊婦の栄養不良
- (2) 妊婦のウィルス感染
- (3) 産科合併症，周産期障害
- (4) 母子間の Rh 血液型不適合

特に (1) に関しては、第二次世界大戦末期にオランダのアムステルダムで起こった Dutch Hunger Winter が有名である。アムステルダムはこの時期、ナチスドイツに陸路を封鎖され極端な食糧不足に陥った。食糧配給は最悪の時期、約 1,000 kcal であったと言われている。それも殆ど炭水化物だけの支給であった。この飢饉の時期に妊娠していた子供が思春期に達したとき、統合失調症の発症率は約 2 倍になったという¹⁵⁾。その後、1959～1961 年にかけて中国全土を大飢饉が襲ったが、この時期に胎内にいた子供が成人に達したときも、統合失調症の発症率はくしくも約 2 倍になったという報告がある¹⁶⁾。このように、疫学データからは「胎児期の栄養不良-統合失調症の発

症基盤形成」という図式が考えられるが、栄養素といっても非常に多数あり、またそのバランスも重要なことは論を待たない。しかし、今回のデータから FABP7 という分子を介して多価不飽和脂肪酸が一部の統合失調症の発症に寄与している可能性が示唆された。統合失調症は一旦発症すると根治するのが難しい疾患であり、予防法の確立が重要である。今後は、母体、あるいは生後早期の時期の適正な多価不飽和脂肪酸の摂取が、将来の統合失調症の発症に予防効果をもたらすかどうか、詳細に検討していくことが大切であると考えられる。

文 献

- 1) Arvindakshan, M., Sitasawad, S., Debsikdar, V., et al.: Essential polyunsaturated fatty acid and lipid peroxide levels in never-medicated and medicated schizophrenia patients. *Biol Psychiatry*, 53; 56-64, 2003
- 2) Cadenhead, K.S., Swerdlow, N.R., Shafer, K. M., et al.: Modulation of the startle response and startle laterality in relatives of schizophrenic patients and in subjects with schizotypal personality disorder: evidence of inhibitory deficits. *Am J Psychiatry*, 157; 1660-1668, 2000
- 3) Childs, C.E., Romeu-Nadal, M., Burdge, G.C., et al.: Gender differences in the n-3 fatty acid content of tissues. *Proc Nutr Soc*, 67; 19-27, 2008
- 4) Evans, D.R., Parikh, V.V., Khan, M.M., et al.:

Red blood cell membrane essential fatty acid metabolism in early psychotic patients following antipsychotic drug treatment. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 69 ; 393-399, 2003

5) Freeman, M.P., Hibbeln, J.R., Wisner, K.L., et al. : Omega-3 fatty acids : evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *J Clin Psychiatry*, 67 ; 1954-1967, 2006

6) Gottesman, I.I., Gould, T.D. : The endophenotype concept in psychiatry : etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*, 160 ; 636-645, 2003

7) International Schizophrenia Consortium : Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, 460 ; 748-752, 2009

8) Kale, A., Joshi, S., Naphade, N., et al. : Opposite changes in predominantly docosahexaenoic acid (DHA) in cerebrospinal fluid and red blood cells from never-medicated first-episode psychotic patients. *Schizophr Res*, 98 ; 295-301, 2008

9) Law, M.H., Cotton, R.G., Berger, G.E. : The role of phospholipases A2 in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 11 ; 547-556, 2006

10) Mackay, T.F.C. : Complementing complexity. *Nat Genet*, 36 ; 1145-1147, 2004

11) McNamara, R.K., Able, J.A., Jandacek, R., et al. : Chronic risperidone treatment preferentially increases rat erythrocyte and prefrontal cortex omega-3 fatty acid composition : evidence for augmented biosynthesis. *Schizophr Res*, 107 ; 150-157, 2009

12) McNamara, R.K., Jandacek, R., Rider, T., et

al. : Abnormalities in the fatty acid composition of the postmortem orbitofrontal cortex of schizophrenic patients : gender differences and partial normalization with antipsychotic medications. *Schizophr Res*, 91 ; 37-50, 2007

13) Owada, Y., Abdelwahab, S.A., Kitanaka, N., et al. : Altered emotional behavioral responses in mice lacking brain-type fatty acid binding protein gene. *Eur J Neurosci*, 24 ; 175-187, 2006

14) Shi, J., Levinson, D.F., Duan, J., et al. : Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature*, 460 ; 753-757, 2009

15) Soderberg, M., Edlund, C., Kristensson, K., et al. : Fatty acid composition of brain phospholipids in aging and in Alzheimer's disease. *Lipids*, 26 ; 421-425, 1991

16) St Clair, D., Xu, M., Wang, P., et al. : Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959-1961. *JAMA*, 294 ; 557-562, 2005

17) Stefansson, H., Ophoff, R.A., Steinberg, S., et al. : Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*, 460 ; 744-747, 2009

18) Susser, E.S., Lin, S.P. : Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944-1945. *Arch Gen Psychiatry*, 49 ; 983-988, 1992

19) Watanabe, A., Toyota, T., Owada, Y., et al. : *Fabp7* maps to a quantitative trait locus for a schizophrenia endophenotype. *PLoS Biology*, 5 ; e297, 2007

20) Xu, L.Z., Sanchez, R., Sali A., et al. : Ligand specificity of brain lipid-binding protein. *J Biol Chem*, 271 ; 24711-24719, 1996