

第 105 回日本精神神経学会総会

教育講演

統合失調症の生物学的基礎

加藤 邦夫 (高知大学医学部神経精神科学教室)

統合失調症の生物学的基礎研究は、以前は病理学や生化学が中心であったが、近年の遺伝子工学や脳研究の発達とともに、①遺伝子研究 (患者を対象とした死後脳研究や、患者家系研究)、②神経心理学的研究 (脳波、誘発電位、眼球運動、驚愕反応など)、③画像研究 (脳画像、脳機能画像) などが行われるようになった。また人間の研究でみつけた疾患候補遺伝子の組み替えを行った動物の行動を調べ、疾患動物モデルとしての妥当性を検討する動物研究が行われている。この妥当性の評価方法は厳密な意味では困難であるが、認知機能に関連した迷路学習試験、不安、恐怖などの機能をはかる高架式十字迷路、pre-pulse inhibition、抑うつ、回避行動などの指標となる強制水泳などが評価方法として用いられている。人間と動物の両者に共通した評価を行う研究は translational research と呼ばれ、臨床的意義が深い研究手法として評価されている。統合失調症の病態仮説として以前より臨床医学的観点からドーパミン仮説やセロトニン仮説が提唱されてきたが、最近では NMDA 受容体仮説が注目されている。NMDA 受容体は抑制性神経伝達に関わるとともに、中枢神経ではシナプス可塑性の誘導メカニズムにおいて重要な役割を担っている。統合失調症候補遺伝子の多くは NMDA をはじめとしたシナプスの機能や分化と密接に関係しているため、NMDA 受容体が発病に果たす役割が注目されている。今後遺伝子変異と臨床症状の表現型の間にある詳細な生理学的メカニズムの解明が必要である。統合失調症の発病過程にはストレスが重要な働きをすることはよく知られているが、ストレスとは環境への適応性の問題でもあり、シナプス可塑性と環境適応性の関係を大脳生理学的に検討することも、統合失調症病態生理の解明に重要な課題である。ここでは最近の生物学的研究の流れと、遺伝子研究や生理学的研究の重要性について概説する。

1. 統合失調症の遺伝子研究

統合失調症を代表とする内因性精神疾患では家系研究によって、発病の原因となる多数の遺伝子が特定され、また死後脳研究でも多くの疾患発病候補遺伝子が特定されている。現在までに特定されたこれらの遺伝子の数は 130 を超えているが、発病の必要十分条件を満たす遺伝子の変異はみつかっていない。この意味では遺伝子連鎖解析や候補遺伝子解析が必ずしも成功をおさめているとは言えないが、もともと統合失調症は多因子遺伝であり、これらの基礎的研究が将来、診断や治療に

結びつく可能性を秘めている。

脳は生体でもっとも複雑な組織であり、各小領域における遺伝子の発現の局在性を詳細に調べる必要があるが、現実問題として死後脳以外にこれを調べることは不可能に近い。末梢血のリンパ球や血小板などにおける遺伝子の発現を調べる研究が最近すすんでいるが、脳における遺伝子発現の局在性との相関が不明のため、脳機能との直接の関連性を議論することは難しいが、将来スクリーニング的な意味で重要な役割を果たすことが期待される。

遺伝子の発現は環境の影響を受けている。精神疾患の発現において重要な働きをするストレスは遺伝子の発現を調節しているため、発病のメカニズムを知るためには、これらの調節機構を明らかにしなければならないが、この分野の研究はまだすすんでいない。動物実験で、遺伝子変異とストレス負荷との相乗作用が発病と関連することを証明できれば、より実態に近い動物モデルといえるであろう。

動物実験における遺伝子研究として重要な位置を占めているのは遺伝子変異マウスを用いた研究である。遺伝子欠損マウスは通常特定の遺伝子の働きを受精時より完全に失っている。この状態では生体の他のメカニズムが失われた機能を代償するように働く可能性があり、実態を反映したモデルとはいえなくなる可能性がある。したがって、疾患の好発時期に合わせて遺伝子の働きを失わせたり、特定の部位の遺伝子を不活性化させる conditional knockout の手法により、より実態に合わせたモデルができる。死後脳研究によれば、遺伝子の発現低下のレベルはおよそ数 10% であり、完全に遺伝子が働かなくなることは通常ありえないので、遺伝子の発現量が半分となるヘテロマウスを利用することが望ましい。

2. 遺伝子変異の研究

統合失調症の候補遺伝子の中で特に注目されているのが、Disrupted-In-Schizophrenia 1 (DISC1) や Dysbindin-1, Neuregulin-1 (NRG1), Calcineurin, COMT などである。死後脳研究での発現低下や、家系研究での遺伝子変異から疾患との関連が疑われている。しかしながら、これらの遺伝子に変異があったとしても、発病にいたる確率の上昇（オッズ比）は 1.5 以下であり、またこれらの遺伝子に変異がなくても発病する例があることから、候補遺伝子としては必要十分ではない。多因子遺伝と考えられている統合失調症は、症状も多岐にわたっており、疾患群と考えられているので、今後遺伝子と病態および表現型の詳細な関連性を知ることが必要となる。

実際に遺伝子欠損マウスでどのような研究が行われているか、NRG-1 の例を取り上げてみる。NRG-1 は大コホートや家系研究あるいは死後脳研究によって、遺伝子多型と統合失調症との関連が報告されている遺伝子である。NRG-1 は Erb4 を受容体とし、アセチルコリン受容体、GABA 受容体、NMDA 受容体の発現を調節する作用をもち、シナプスの spine における細胞骨格装置に関与する。さらに神経細胞の分化、移動に働き、オリゴデンドロサイトや神経細胞の軸索のミエリン化や伸展に寄与する重要なタンパクである。また生理学的には、海馬のシナプスの可塑性やガンマオシレーションに関与している。臨床的には、健常人での NRG-1 の SNPs と言語流暢性との相関や、脳特定部位の活性低下などが報告されている。DISC1 や Disbindin-1 も同様に神経の発達やシナプスの可塑性に関与し、統合失調症との関連を示す多数の報告がなされている。

3. 神経伝達物質と NMDA 受容体

中枢神経系には現在 100 種類以上の神経伝達物質が存在することが知られているが、中でも重要なものはグルタミン酸と GABA で、それぞれ興奮性神経細胞と抑制性神経細胞の伝達物質として働く。グルタミン酸受容体はイオン型受容体と代謝型受容体に分類される。イオン型受容体は、細胞膜の脱分極などイオンの透過によって電気信号の伝達に直接関与する。中でも重要なものは AMPA/カイニン酸受容体で、Na イオンを選択的に透過させ、膜電位の興奮性を神経軸索に伝達する働きがある。AMPA 受容体以外のイオン型受容体として NMDA 受容体がある。NMDA 受容体は特殊な受容体で、膜電位が比較的低いときにはチャンネルが Mg イオンでブロックされているため、シナプスに入力される刺激が弱いときにはほとんど働かない。強い刺激（高頻度の刺激）が前シナプスに入力され、大量の神経伝達物質が放出されると後シナプスの脱分極が亢進するため、NMDA 受容体を抑えている Mg イオンがはずれて、大量のカルシウムが後シナプスに流入

する。神経の分化、シナプス可塑性、アポトーシスなどの細胞内のさまざまな生理活性はこのカルシウムの増加が引き金となって引き起こされる。一方代謝型受容体はグルタミン酸の結合によってシナプス後膜内表に結合しているGタンパクに作用し、GTPが結合して活性型となったGタンパクは細胞内信号伝達の調節を行う。NMDA受容体の活性はこのような代謝型グルタミン酸受容体活性によって調節されることが知られている。

神経シナプスでは、GABAが抑制性神経伝達物質として働いている。GABA受容体は三量体で、ベンゾジアゼピン系薬物が結合することで精神薬理的に重要な受容体として知られている。前頭葉におけるGABA受容体機能低下が起きることが統合失調症の発病の原因であるというGABA仮説が最近提唱されている。NMDA受容体とGABA受容体の発現領域はほぼ一致しており、また統合失調症の好発時期である思春期に両受容体ともに発現の変化が認められることは興味深い。

4. シナプスの可塑性

環境の変化に対して適応するためには、脳の働きが柔軟に変わらなければならない。そのためにはシナプスの伝達効率やネットワークの変化が必要と考えられる。シナプスの伝達効率の変化はシナプス可塑性と呼ばれ、ネットワークの構築の研究に比べ実験がしやすいことから、その物質的基盤の研究がすすんでいる。

シナプス可塑性の存在は1949年にHebbによって理論的に予見され、1973年にBlissによってウサギの海馬歯状回から実験的に観察され、その後シナプス可塑性の細胞内メカニズムの研究に多くの功績をあげたKandelが2000年にノーベル賞を受賞している。前シナプスに高頻度の入力刺激が与えられると、大量の伝達物質が放出されてNMDA受容体が開き、後シナプス内にカルシウムが流入することによってセカンドメッセンジャー系が賦活される。賦活される代表的な系はカルモジュリン依存性キナーゼで、リン酸化過程をに

なうことによって後シナプスの受容体活性を促し、伝達効率が上昇する。実験的にはこの伝達効率の上昇が数週間以上観察されることから、長期増強(long-term potentiation: LTP)と呼ばれている。一方、LTPの誘導刺激に比べて低頻度の刺激が前シナプスに加えられると低濃度のカルシウムが後シナプス内に流入し、カルシウムに感受性の高いカルシニューリンが活性化され、脱リン酸化過程がすすむ。この脱リン酸化過程はLTPと反対の現象である長期抑圧現象(long-term depression: LTD)を起こす(図1)。このように刺激の性状によってシナプスでの伝達効率が調節され、また長期にわたって維持されることから、LTPやLTDの誘導は記憶形成の生理学的メカニズムとして考えられている。

シナプス可塑性の誘導にはNMDA受容体の活性が必須である。このことは統合失調症におけるNMDA仮説の病態生理学的解釈の基礎となるかもしれない。シナプス可塑性の臨床的意義はまだ十分に検討されていないが、脳の環境適応性の獲得、あるいはストレス脆弱性という観点から、今後さらに研究がすすまなければならない分野であると思われる。

5. 統合失調症のNMDA受容体仮説

統合失調症では抗精神病薬の薬理作用から、ドーパミン仮説が広く知られているが、最近ではNMDA受容体仮説が提唱されている。NMDA仮説はNMDA受容体の拮抗薬を人間に投与すると幻覚妄想などの陽性症状や、無気力、意欲低下などの陰性症状が生じることから、また動物実験ではMK801などのNMDA受容体の拮抗薬の投与によって異常行動やpre-pulse inhibitionの低下が認められることから、統合失調症の発病原因として提唱されている。統合失調症の有力候補遺伝子の多くがNMDA受容体の活性を調節し、あるいはNMDA受容体の活性化によって促進されるセカンドメッセンジャー系に関与していることも、この仮説を間接的に支持する。

前頭葉のNMDA受容体の機能が低下すると、

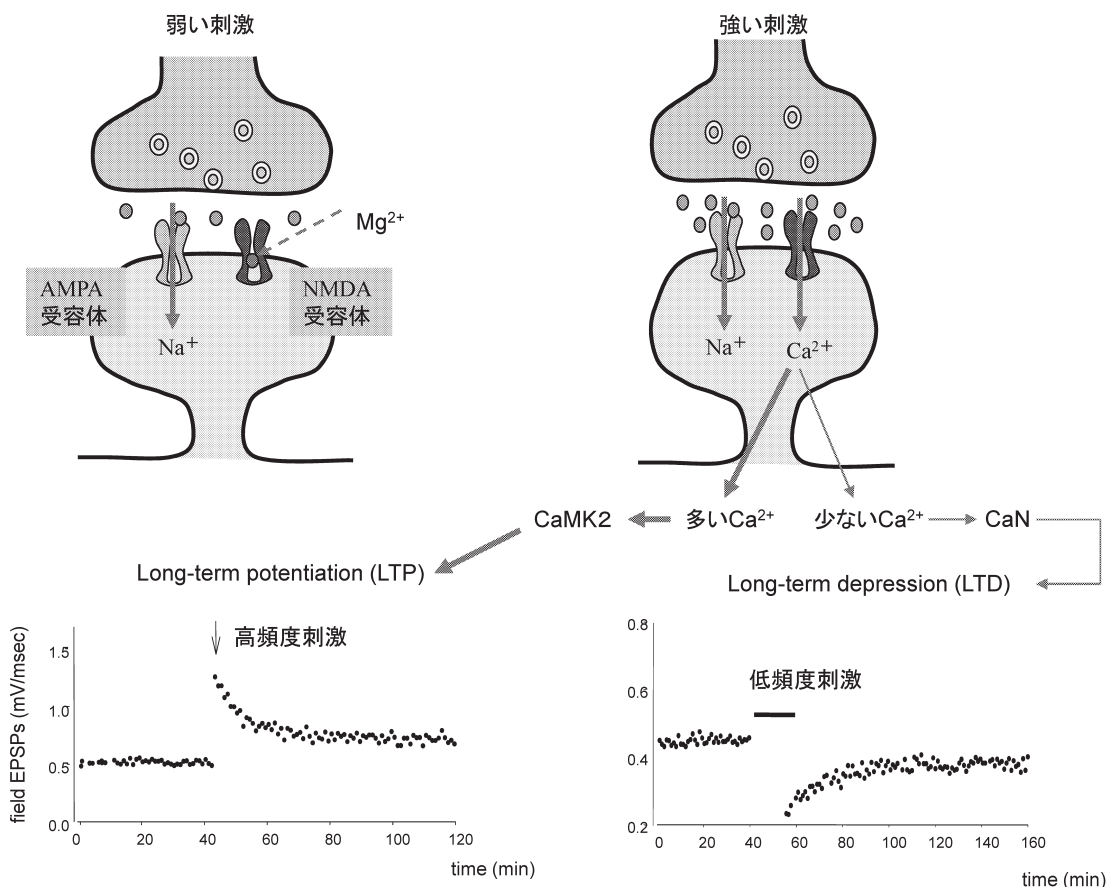


図1

GABA 神経回路の機能低下が生じ、大脳辺縁系や基底核の脱抑制による興奮性の亢進が生じる。このような前頭葉機能低下によって、統合失調症の陽性症状と陰性症状が一元的に説明できる。NMDA 受容体は神経の分化、発達、細胞死などに幅広く関係した重要な受容体であることから、この機能を薬理的に安易に調節すると大きな問題を引き起こしかねない。NMDA 受容体の subtype にはグリシンによる活性調節部位が存在するため、この部位を薬理的に活性化することによって NMDA 受容体の活性を高めるこころみが行われている。また代謝型グルタミン酸受容体の NMDA 受容体に対する調節作用に着目して、臨床薬理的な研究が行われている。今後

NMDA 受容体に関係したさまざまな手法が、治療方法の確立のために研究されることは想像に難くない。

6. 精神科領域におけるシナプス可塑性の意味

シナプス可塑性は記憶などの生理学的領域で大変重要な役割を果たしているが、精神科領域でも重要な意味をもっているはずである。ラットなどの動物実験では、拘束ストレス、母子分離ストレスなどが与えられると、シナプス可塑性の誘導が阻害されることが知られている。この誘導阻害のメカニズムとしては、グルココルチコイドが関与し、人間におけるストレス反応と共通のメカニズムがあることが示唆される。シナプス可塑性の誘

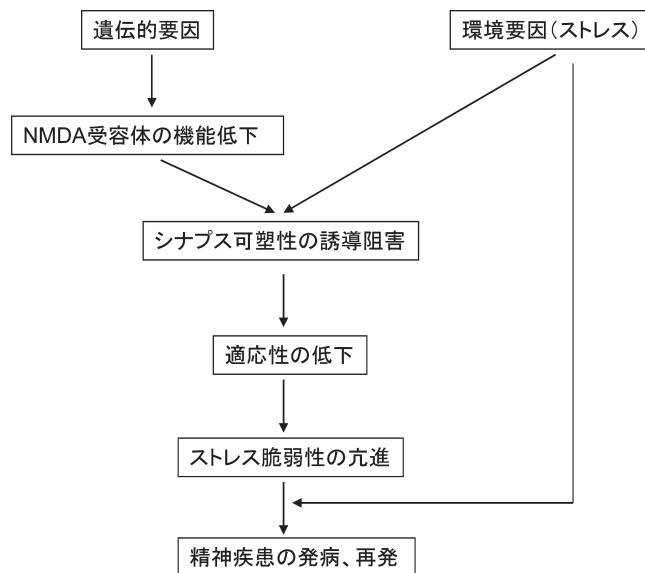


図2

導が阻害されると、認知機能における変化が障害されることによって環境への適応性が失われ、結果としてストレス脆弱性が高まる。ストレス脆弱性はさらにシナプス可塑性の誘導阻害を起し、精神障害の発病を促進するという悪循環が生ずる(図2)。

ストレス反応は、精神科の臨床領域でもっとも重要視され、多くの精神疾患の発病や再発に関係していると考えられている。シナプス可塑性を改善することがストレス脆弱性を改善し、治療法として機能するかどうかは興味のあるところである。NMDA受容体の活性を高めるための薬物療法や、遺伝子治療、細胞内のリン酸化過程や脱リン酸化過程の亢進あるいは抑制などの方法により、シナプス可塑性の強さを調節することで、ストレス脆弱性の改善、精神疾患の予防、治療などが将来可能となるかもしれない。

7. 生物精神医学研究上の問題

遺伝子の研究と臨床症状における表現型の間には多くのブラックボックスがあり、発病過程の詳細を知るためには脳の高次機能に関する詳細な情

報が必要である。最近の脳生理学の発達や機能的脳画像検査の発達とともに、脳の各部位の詳細な生理学的働きが徐々に明らかになり、各種精神疾患の発病に関連すると考えられる部位や関連する物質が同定されつつある。統合失調症における神経回路網の形成や発達の研究には実験上の困難さがあり、比較的研究が遅れていた分野であるが、近年の拡散テンソルなどの画像研究によって詳細が徐々に明らかになりつつある。これらの画像研究によって脳梁や淡蒼球、带状束などの異常が報告されているが、これらの結果の持つ意味を脳生理学観点から考察する必要がある。

統合失調症の生物学的基礎的研究には多くの困難さが伴う。ひとつはモデル動物の妥当性の評価の問題である。陽性症状の評価といっても、知覚に対する過敏さや、認知機能の低下、移所運動量の増加(過活動)を測定するため、人間の症状にみられる幻覚、妄想といった精神病症状に相当するかどうかはわからない。また他の動物との社会的共感性や、活動量の低下が陰性症状を示唆するものであるかどうかもわからない。一方、臨床研究からは統合失調症に特有な生物学的な定義や指

標の同定は、その症状の多様性からはなはだ困難である。

現代の臨床診断学は精神的徴候の操作的分類に依存しているので、発病のメカニズムとは無関係に治療が行われる傾向がある。精神医学でも最近では evidence に基づいた治療が求められているが、結局基礎医学との連続性を無視した形で求める evidence というものは中途半端なものとならざるをえない。もともと統合失調症は多様な臨床症状をもつ疾患であり、また多因子遺伝でもあることからその病理は複雑である。またストレス要因が加わって発病するケースが多いので、病態生理はさらに複雑である。統合失調症の診断を科学的にするためには生物学的マーカーの研究が必須であり、そのためには遺伝子解析だけでは不十分である。疾患傾向 (trait marker) は遺伝子解析によって求まる可能性があるが、実際に発病した場合の指標を脳機能画像やその他の生理学的、生化学的手法で知る必要がある。これらの情報があつてはじめて疾患の正確な診断や治療が可能となる。

8. 終わりに

現在の臨床的操作的診断基準は生物学的な研究成果がほとんど反映されていないため、正確な治療のプロトコールをつくることはなはだ困難と

いえる。科学的な診断と治療のためには、統合失調症の遺伝子から神経回路網形成までの詳細な病態生理を明らかにすることが必要である。人生における最初のストレスは胎内で起こると考えられている。親の喫煙、飲酒、感染症、精神的ストレスが原因となる。幼少期に受けた海馬などにおける損傷が、将来の精神障害の発病の予備的段階となることも知られている。ストレスが遺伝子発現や脳機能に与える影響を調べ、遺伝子要因と環境因子との相互作用 (すなわちストレス) と、ストレス脆弱性の物質的基礎を知ることが重要である。

文 献

- 1) Kohda, K., Harada, K., Kato, et al.: Glucocorticoid receptor activation is involved in producing abnormal phenotypes of single-prolonged stress rats: a putative post-traumatic stress disorder model. *Neuroscience*, 148; 22-33, 2007
- 2) Jaaro-Peled, H., Hayashi-Takagi, A., Seshadri, S., et al.: Neurodevelopmental mechanisms of schizophrenia: understanding disturbed postnatal brain maturation through neuregulin-1-ErbB4 and DISC1. *Trends Neurosci*, 32; 485-495, 2009
- 3) Ross, C.A., Margolis, R.L., Reading, S.A., et al.: Neurobiology of schizophrenia. *Neuron*, 52; 139-153, 2006