
かつて早発性痴呆と 呼ばれた統合失調症は 今どこまでわかっているのか

Present status of what is known about schizophrenia
(previously named as *Dementia Praecox*)

名古屋大学大学院 医学系研究科・細胞情報医学専攻
脳神経病態制御学講座・精神医学分野

尾崎 紀夫*

はじめに

患者、家族の願いに従い、「精神分裂病」は「統合失調症」という病名に変更され、統合失調症に対する偏見が薄れることが期待されている。この統合失調症に対する偏見の背景のひとつとして、「統合失調症の病態そのものが理解不能」であるという点も、大いに関係してきた様に思われる。19世紀に Kraepelin が脳に統合失調症の基礎を仮定し、本疾患を「早発性痴呆」と命名し、その仮説を立証すべく神経病理学的研究がなされた。しかし、長い間再現性のある結果が得られず、「統合失調症は神経病理学者の墓場である」と言われた時代が続いた。

しかしながら、近年、神経科学、分子生物学、臨床疫学、情報科学といった諸科学の進歩に伴い、統合失調症の病態生理を推測し、その解明を推し進め得る時代が到来した。いわば、今回「統合失調症」へと病名が変更されるに至った背景に、統合失調症の病態を推測するに値する事実が積み重ねられ、かつての「了解不能な疾患」から、医学的アプローチが可能な一疾患として捉えられている、という事実が挙げられるだろう。

Kraepelinが提唱した「脳が統合失調症の病態に関与している」という命題は、1970年代CTによって側脳室の拡大所見として確認された。加えて、新たな神経病理学的な所見、統合失調症の環境因や臨床特徴も考慮して、後で述べる統合失調症の神経発達障害仮説へと進展し、さらに修正が加えられ統合失調症の病態には神経発達障害のみならず神経変性も関与しているのではないかとされ、現在に至っている。

一方、遺伝疫学研究成果は統合失調症の病態に遺伝的因子と環境的因子の双方が関与していることを明らかにし、ゲノム医学の進展によって統合失調症の病態生理解明を目指したゲノム研究が活発に行われている。ヒトゲノム計画の進展によって全ゲノム配列が明らかにされたものの、個体の示す種々の属性(形質)とゲノム配列との関係を明確化する形質マッピングは今後の課題である。したがって、現在のゲノム研究の主流は遺伝的多型部位を標識として疾患に関係するゲノム部位を統計学的手法で探索することである。すなわち現行のゲノム研究の結果得られた陽性所見は、あくまで統計学的有意を立証しただけで

* Norio Ozaki: Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine

あって、生物学的意味づけの確認にはならない。つまり、生物学的妥当性を検証した意義付けをゲノム研究にいかにつ与していくかが重要な課題である

以上の点を踏まえた、統合失調症の病態生理解明の方向性は、神経画像、神経病理や臨床疫学的知見から導き出され発展した神経発達障害・神経変性仮説をゲノム研究に活かし、双方向的な検証を繰り返していくことであろう。そこで、本論では統合失調症の神経発達障害・神経変性仮説を概観し、それを如何なる形でゲノム研究に取り入れていくことができるのか、我々の研究成果を示しながら論じていくこととする。

I 統合失調症の神経発達障害・神経変性仮説について

統合失調症の神経発達障害仮説とは、ある部位の神経細胞が胎性期に何らかの障害を受け、その結果、胎性期から思春期に至る神経細胞の発達が正常に行われず、この神経発達に障害が生じた部位と正常な神経発達を果たした部位の相互作用が発症を引き起こす、という仮説である¹⁰⁾。この仮説が産み出され、その後、神経発達障害・神経変性仮説へと至った証左としては以下のようなものが挙げられる。

1. 神経画像所見

CTによって統合失調症脳の構造異常、特に脳室拡大が報告され、この構造異常が病初期から見られるが、進展はしないと考えられ、神経発達障害の論拠とされた。その後、MRIが利用可能となり、より詳細に脳の構造異常が検討され、様々な異常が繰り返し報告されている。ShentonらはMRIを用いて統合失調症脳の構造異常を検討した1988年から2000年までの193編の論文をレビューしている⁶⁾。その結果、頻回に構造異常が報告されている部位があり、脳の構造異常が統合失調症に存在することは確実視されている。一方、病初期に見られた構造異常は進行しない、という当初の報告に従い、神経発達障害のみで統合失調症の病態を説明しようと考えられていた。しかしながら、MRIを用いた経時的な研究により、構造異常の進行が報告されており、統合失調症において早期の神経発達障害だけではなく、持続性の神経変

性が存在するのではないかとする仮説の根拠になっている。

2. 神経病理所見

統合失調症死後脳を用いた検討は、19世紀からなされており、当初から以下の点が確認されていた。肉眼的所見で側脳室と第三脳室が拡大しており、皮質体積は減少している。ところが、組織学的所見でグリオーシスはなく、神経変性が生じているとは考えにくいとする所見であり、これらの所見は現在に至るまで繰り返し確認されている¹⁾。

統合失調症の死後脳研究での大きな問題は、発病から数十年以上経過しており発症時の変化が残されているのかどうか疑問であり、さらには抗精神病薬を主とする治療薬の長期的影響などが引き起こす二次的な変化が重畳しているであろうことが予測される点である。しかしながら、病初期から病勢進展において脳に関する情報が神経画像によって得られることで、どの所見は病初期から存在するのか、病勢とともに進行するのは何か明確になってきている。加えて、以前に比べ、より精細な検討が統合失調症死後脳に加えられることにより、いくつかの有力な所見が得られている。

Harrisonの総説では、統合失調症死後脳の神経病理所見の中から繰り返し報告されている有力な所見として、1. 皮質と海馬の神経細胞サイズの減少、2. 視床背側の神経細胞数の減少、3. 海馬におけるシナプスと樹状突起マーカーの減少、といった点が挙げられている。さらに、皮質体積の減少は、神経細胞数の減少によるのではなく、神経細胞そのもののサイズが減少し密度が増大していること。この神経細胞サイズの減少は、軸索や樹状突起の分枝が進まず、シナプス連絡の悪さと関連している点に言及している。

これらの神経病理学的な異常は、グリオーシスの欠除と相まって脳の発達初期に生じた神経発達障害仮説を示唆するものと考えられてきたが、一方、アポトーシスが脳の発達初期に起こった場合はグリオーシスが起りえないことが指摘されており、一概に統合失調症の神経病理学的所見は神経発達障害のみではなく、神経細胞死の可能性もあり得ると考えられつつある。

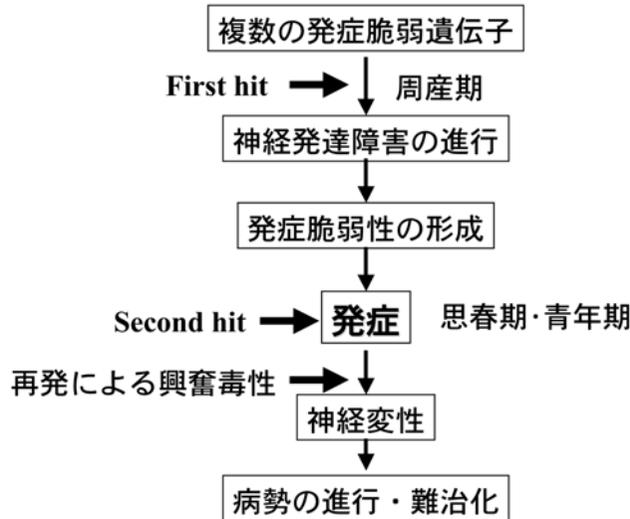


図1 統合失調症の発症・病態モデル

3. 臨床的・疫学的知見

統合失調症の発症危険因子として、遺伝的因子以外で確立しているものとして、周産期異常が挙げられる。メタ解析の結果でも、周産期異常は統合失調症発症のodds Ratioが2.0 (95% CI 1.6-2.4)である³⁾。加えて、胎性期の発達障害を示唆するminor physical anomalyが統合失調症に伴うことが多いとされている。これらの結果は、周産期異常等の問題が引き起こす神経系を含む発達障害をもたらし、それが統合失調症発症のリスクを高めていることを示唆するものである。

もし、一般に発達障害があるのみならず、神経の発達障害が発症前にすでに存在するならば、統合失調症としての症状が顕在化する前から何らかの神経発達障害を示唆する所見が得られるはずである。この点に関しては、大規模な前向きコホート研究から得られた知見として、後年統合失調症に発症するものは、病前から運動機能の問題や対人接触性の希薄さが存在することが確認されている。

統合失調症の臨床特徴として、再発を繰り返すうちに病態が重くなり、治療に対する反応性が悪化する点が挙げられるが、この進行性の病勢は、病前の神経発達障害だけでは説明がつかず、発症後の進行性的変化を考えざるを得ない⁴⁾。

II 統合失調症の病態生理解明を目指すゲノム医学的アプローチ

1. 統合失調症発症に関与する遺伝因子

以上の証左より、統合失調症の病態に神経発達障害と神経変性の双方が関与している、と考えるのが妥当であろう。神経発達障害に寄与するものとして周産期異常があり、神経変性に関与するものとして再発が引き起こす神経毒性の可能性を述べた。これらの後天的因子が各個体に及ぼす影響の程度は、個体の持つ脆弱性によって異なる。この脆弱性に関与する因子として、統合失調症においては遺伝的素因が働くことが、家族研究、双生児研究、養子研究から明らかにされている⁹⁾。遺伝的素因と環境的素因の双方が発症に関与する疾患を複雑多因子疾患と呼ぶが、遺伝的素因が発症脆弱性に関与する度合いを示す指標とされる遺伝率からすると、統合失調症は0.8前後と複雑多因子疾患の中では高い遺伝率が報告されている。

2. 統合失調症発症の発症モデル

これまで述べてきた知見をもとに考えると、統合失調症の発症と経過に関与する因子を以下のように捉え得るだろう。すなわち、統合失調症の発症には、遺伝的素因が関与する素因的脆弱性と、神経発達期における周産期異常等の環境因子 (first hit) と素因的脆弱性が互いに作用して神経発

達障害が引き起こされて脆弱性がより強められる。こうして生じた脆弱性に、発症時期の環境的要素(second hit)がストレスラーとして加味されることにより発症に至る。発症後は再発を繰り返す中で、再発が引き起こす神経毒性(後述する興奮毒性など)によって神経変性が生じるためにより脆弱性が増大すると同時にストレス対処行動が拙劣になる。一方、再発の繰り返しが対人的環境要素を悪化させる方向にはたらきストレスラーの増大と対人的サポートの減少が生じてしまう。この様な過程が統合失調症の病勢の進行と難治化を生むと考えられる(図1)。

3. 全ゲノム解析と統合失調症の神経発達仮説に基づく候補遺伝子アプローチ

ヒトゲノム計画の進展により、全ゲノムを対象にして統合失調症関連遺伝子の存在部位が検討され、1q21-22, 5q21-q33, 6p24-22, 6q21-25, 8p21-22, 10p15-p11, 13q32-34, 22q11-12といった部位が有力と考えられている⁵⁾。加えて、日本人における統合失調症同胞発症例を全国規模で収集して、罹患同胞対を用いた連鎖解析が進行しており、一次解析の結果、1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 14, 17, 20の各染色体において、有意な結果を得ている⁸⁾。

そこで、我々は、これらの部位に遺伝子が存在し、さらに神経発達に関与している分子を候補遺伝子として選択し、統合失調症との関連解析を行っており、その具体例を以下に述べることにする。

5-HTは、抗精神病薬や精神症状惹起物質の薬理的機序から統合失調症の病態生理との関連が推察され、髄液等でも異常値の報告がなされてきた。さらに、近年、5-HTが神経発達や可塑性にも関与することが明らかになりつつある。5-HT受容体は人で現在14個同定されているが、その中でも5-HT₄受容体は線条体、側座核、海馬に分布して脳内ドーパミンやアセチルコリン遊離の調節や、認知機能に関連することが報告されており、分布や生理的機能上の役割から統合失調症の病態との関与が推測される。加えて、5HT₄受容体遺伝子は染色体上の5q31-5q33に位置しており、連鎖解析でこの位置は統合失調症感受性遺伝子が存在する可能性が報告されている。そこで、

我々は、本受容体遺伝子と統合失調症との関連解析を行い、有意な関連を報告している⁷⁾。

AKT1-GSK3 β signal cascade は細胞内シグナル伝達機構において重要な役割を果たしている点が着目されていたが、AKT1は1) Dopamine transporter knock-out (KO) mouseの研究で dopamine-dependent behaviorに影響すること、2) amphetamineを投与したAKT1 KO mouseはpre-pulse inhibitionの減少が認められたこと、3) AKT1上の5個のSNPsと統合失調症に有意な関連が報告された。またAKT1遺伝子が存在する4q32は日本人統合失調症感受性遺伝子が存在する可能性が示唆された部位の近傍である。我々の関連解析でも統合失調症との有意な関連を見いだした²⁾。

最後に

統合失調症は病態生理としては多様な群が混在していることが予測され、神経発達障害・神経変性が強く関与している群を抽出することが必要になる。例えば、再発を反復し、薬物反応性が不良な症例において、神経変性過程が関与している可能性が高いと考えられる。そこで、非定型抗精神病薬であるrisperidoneによる治療効果と遺伝子多型との関係を検討し、薬剤反応性という指標を診断という要素に加えることを試みている¹¹⁾。さらに、統合失調症の診断とともに、神経画像によって構造的変化(Endophenotype)の有無を確認して、ゲノムレベルの検討を行うといった検討も必須と考える。

この様な多様な方法論を駆使し、統合失調症の病態生理解明を行い、統合失調症に関する偏見や誤解を打破し、さらに病態生理に則した治療法、予防法の開発に繋げていきたい。

文献

- 1) Harrison PJ: The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*, 122 (Pt 4): 593-624, 1999
- 2) Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Inada T, Ozaki N: Association of AKT1 with schizophrenia confirmed in a Japanese population. *Biol Psychiatry*, 58: 440-445, 2005

- 3) Lewis DA, Levitt P: Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu Rev Neurosci*, 25: 409-32, 2002
- 4) Lieberman J, Chakos M, Wu H, Alvir J, Hoffman E, Robinson D, Bilder R: Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 49: 487-99, 2001
- 5) Owen MJ, Williams NM, O'Donovan MC: The molecular genetics of schizophrenia: new findings promise new insights. *Mol Psychiatry*, 9: 14-27, 2004
- 6) Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW: A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res*, 49: 1-52, 2001
- 7) Suzuki T, Iwata N, Kitamura Y, Kitajima T, Yamanouchi Y, Ikeda M, Kamatani N, Ozaki N: Association of a haplotype in the serotonin 5-HT4 receptor gene (HTR4) with Japanese schizophrenia. *Am J Med Genet*, 121B: 7-13, 2003
- 8) The Japanese Schizophrenia Sib-pairLinkageGroup(JSSLG)(Arinami T IH, Minowa Y, Ohtsuki T, Tsujita T, Imamura A, Yoshikawa T, Toyota T, Yamada K, Shimizu H, Yoshitsugu K, Shibata H, Fujii Y, Fukumaki Y, Tashiro N, Inada T, Iijima Y, Kitao Y, Furuno T, Someya T, Mumtake T, Kaneko N, Tsuji S, Mineta M, Takeichi M, Ujike H, Takehisa Y, Tanaka Y, Nakata K, Kitajima T, Nishiyama T, Yamanouchi Y, Iwata N, Ozaki N, Ohara K, Suzuki Y, Shibuya H, Ohmori O, Shinkai T, Hori H, Nakamura J, Kojima T, Takahashi S, Tanabe E, Yara K, Nanko S, Yoneda H, Kusumi I, Kameda K, Koyama T, Fukuzako H, Hashiguchi T, Tanabe K, Okazaki Y): Initial genome-wide scan for linkage with schizophrenia in the Japanese Schizophrenia Sib-pair Linkage Group(JSSLG)families. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)*, 120B: 22-28, 2003
- 9) Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV: Genes, environment and schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl*, 40: s18-24, 2001
- 10) Weinberger DR: Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 44: 660-9, 1987
- 11) Yamanouchi Y, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Ikeda M, Ozaki N: Effect of DRD2, 5-HT2A, and COMT genes on antipsychotic response to risperidone. *Pharmacogenomics J*, 3: 356-361, 2003

この論文は、平成16年10月16日(土) 第15回中部老年期痴呆研究会で発表された内容です。