

# 脳発達障害としての統合失調症

西川 徹

**要約：**統合失調症の発症に、遺伝的要因や胎生期や周産期の環境的要因によって、神経細胞や神経回路網の発達障害が生ずることが関与している可能性が注目され、ニューロン、グリアおよび神経回路・シナプス形成等の発達に重要な役割を果たす因子の変化と統合失調症の関連が検討されているが、未だ不明な点が多い。一方、統合失調症は神経変性疾患とは異なり、脳細胞の明らかな変性・脱落、炎症等を伴わないことから、未知の作動原理に従う脳内システムや病的過程の存在を念頭においた病因・病態へのアプローチが必要な可能性がある。そこで筆者らは、1) 統合失調症は思春期以降に発症するが、ドパミン作動薬、NMDA型グルタミン酸受容体遮断薬等の統合失調症様異常発現薬が精神機能に及ぼす影響も発達に伴って変化し、小児期までは精神病状態を誘発しにくい、2) 実験動物では、陽性症状の再燃モデルと言われる覚せい剤その他のドパミン作動薬が誘導する逆耐性現象が、一定の発達段階以降に成立し、フェンサイクリジン (PCP) をはじめとする NMDA 受容体遮断薬投与後に出現する異常行動も幼若期と成熟期では明らかな差異が認められる、等の発達依存的現象に着目し、統合失調症の分子機構へのアプローチを試みている。すなわち、統合失調症の発症や再燃に関与する新たな候補遺伝子として、覚せい剤または PCP を投与した各発達段階のラットにおいて生後発達に伴って反応性が著しく変化する脳部位で、一定の発達段階以降にこれら薬物によって発現異常が生じる遺伝子群を探索した。幼若期と成熟期を比較すると、少なくとも大脳新皮質で双方の統合失調症様異常発現薬に対する反応性に著明な差が認められることを見出した。さらに、大脳新皮質から、それぞれの薬物に発達依存的応答性を示す複数の遺伝子を検

出し、構造、局在、薬理学的特性、コードタンパク等を解析することにより、統合失調症モデルにおける意義を検討した。

## はじめに

統合失調症は、およそ 0.8% の高い発病危険率を示し、大部分が 15～35 才頃の人生の早期に発症する。しかも、治療薬（抗精神病薬）に抵抗する症状のために容易に慢性化し、十分な社会復帰を果たせない患者が多く、わが国だけでも 20 万人以上が入院生活を余儀なくされている重大な疾患である。特徴的な症状は、幻覚・妄想に代表される陽性症状（発症後に産出されるように見える）と、感情の平板化、思考や会話の貧困、意欲の減退等を中心とする陰性症状（正常な精神機能が減弱したり欠失したように見える）に分類するのが一般的である。抗精神病薬は陽性症状に対する有効性が高いが、陰性症状はほとんど改善しない。

統合失調症では、遺伝的要因や胎生期や周産期の環境的要因によって、神経細胞や神経回路網の発達障害が引き起こされ、多彩な症状の基盤となる情報処理障害が生ずる可能性が注目されている(1)。すなわち、疫学的研究においては、胎生期、周産期または生後発達期の栄養障害、薬物使用、ウイルス感染、放射線障害、神経発生過程の障害等と統合失調症の関連性が疑われている。神経発達障害を反映する所見として、当初、統合失調症患者死後脳における、ニューロンの配列、サイズ、樹状突起分枝等の変化が注目を集めたが、その後の研究では本症に対する特異性が確認されていない。最近では、1) 分子遺伝学的解析から統合失調症との関連が示唆されている候補遺伝子群が、発達期を通じてシナプスの構造や機能に影響する点や、2) 統

合失調症患者の死後脳における, bcl-2, GSK3 $\beta$ , Reelin, NCAM, Oct-6, BDNF, EGF, GAP43, Netrin-G1 and -G2, オリゴデンドロサイトまたはミエリン形成関連遺伝子などの神経発達に関与する遺伝子・タンパクの変化が重要視されている。

このような神経発達障害の観点から統合失調症の病因・病態にアプローチするため, 種々の動物モデルも考案されてきた(2,3)。このうち, a) 生後まもなく腹側海馬のニューロンを神経興奮毒で破壊またはNa<sup>+</sup>チャンネル遮断薬により神経伝導を一過性に阻害したラット, およびb) 新生児期にEGF (epidermal growth factor) を皮下投与したラットでは, prepulse inhibitionの異常, あるいは統合失調症様異常発現薬への感受性亢進等の, 統合失調症患者でも観察される変化が思春期以降に認められるようになり, 統合失調症の発達障害モデルとしての有用性が示唆されている。

しかし, 統合失調症は神経変性疾患とは異なり, 脳細胞の明らかな変性・脱落, 炎症等を伴わないことや, 死後脳の所見は長期にわたる抗精神病薬服用の影響を除外できないことなどから, 未知の作動原理に従う脳内システムや病的過程の存在を考慮した, 本症の病因・病態への新たなアプローチも必要な可能性がある(4,5)。そこで筆者ら(4,5)は, i) 統合失調症は一般に思春期以降に発症する, ii) NMDA型グルタミン酸受容体遮断薬(PCP (phencyclidine), ケタミンなど), ドパミン作動薬(amphetamine, MAP (methamphetamine))をはじめとする覚せい剤, コカインなど)などの統合失調症様異常発現薬が精神機能に及ぼす影響も発達に伴って変化し, 小児期までは成人に比べて精神病状態を誘発しにくい, iii) 統合失調症の発症や再燃のモデルである, ドパミン作動薬誘発性の逆耐性現象は一定の発達期から形成され始め, NMDA受容体遮断薬による行動異常も幼若期と成熟期では差異がある, 等の生後発達における特徴に着目して, 新しい発達神経科学的仮説を提唱し, 薬理学的モデルを活用した統合失調症に関連する脳部位や候補分子の検索を進めている。本稿では, このような試みを紹介するとともに, 統合失調症を含む精神疾患の発症および再発に密接に関与するストレスに対する応答の分子機構の発達についても触れてみたい。

## 1. 統合失調症の新しい発達神経科学的仮説

これまで, 薬物性の統合失調症様異常が生じ始める年齢については十分に理解されていなかったが, 発達の視点から臨床報告を見直してみると, 統合失調症と同様に思春期以降に生じ易くなることがわかる。たと

えば, PCPと同様にNMDA受容体遮断作用をもつケタミンは, 成人に比べて小児には精神異常を起こしにくい(6,7)。また, amphetamineを投与したときの反応は, 小児と成人では異なる(8,9)。中枢刺激薬が発達障害による小児の多動の治療に用いられる場合には, 幻覚・妄想等の精神症状や依存の出現は成人期に比べはるかに少ないが, 思春期以降は頻度が高まる(10)。このように, 統合失調症や薬物性の統合失調症様異常が発達依存的に発症する現象は, 統合失調症で特異的に障害される情報処理システムが, (1) 思春期頃に機能的成熟を遂げ, (2) それまでは構造的にも未成熟か, 個体の精神機能の制御に主要な役割を果たしていないが, (3) 機能的成熟後には精神機能の調節に不可欠な役割を果たすこと, 等を示唆している(図1)(4,5)。

すなわち, このシステムの発達過程や成熟時期を規定する因子に異常があっても, 思春期までは精神機能に重要な関与をしていないため, 精神症状として顕在化しないと推測される(図1)(4,5)。ところが, 統合失調症特異的システムにおいて, 機能的に成熟すべき思春期以降に異常が生ずると精神機能の発現と調節に重大な障害をもたらされ, 独特な精神症状を伴う統合失調症が発症することが予想される(図1)(4,5)。ただし, 統合失調症患者では, 発症以前からはっきりとした症状ではないが, 神経学的ソフトサインや特有の行動パターン(いわゆる病前性格)のように, 健常者とのわずかな脳機能の差異がしばしば認められることが指摘されており, 統合失調症特異的システムの発達過程の変化を反映している可能性がある(4,5)。

ドパミン作動薬, NMDA受容体遮断薬等の統合失調症様異常発現薬は, 上記のような統合失調症で障害される情報処理システムの変調を引き起こすと考えられる。したがって, そのシステムが完成していない思春期以前には, 統合失調症類似の精神病状態を誘発することができないことになる(図1)(4,5)。この仮説に従えば, 統合失調症で障害される脳内分子は, 思春期以降に統合失調症様異常発現薬の影響を受けるようになるはずであるが, ヒトでの探索は不可能である。このため, 統合失調症モデルとして認められている, 統合失調症様異常発現薬によって成熟期の動物に誘起される異常行動が, ヒトの精神病状態と同様に一定の発達期以降に出現する点(図1)に注目して研究を進めた(4,5)。

統合失調症様異常発現薬のうちドパミン作動薬は, 主として幻覚・妄想等の陽性症状を惹起する(2,5)。これらの薬物を単回または反復投与した実験動物では, その後休薬しても, 長期持続的にドパミン作動薬やス

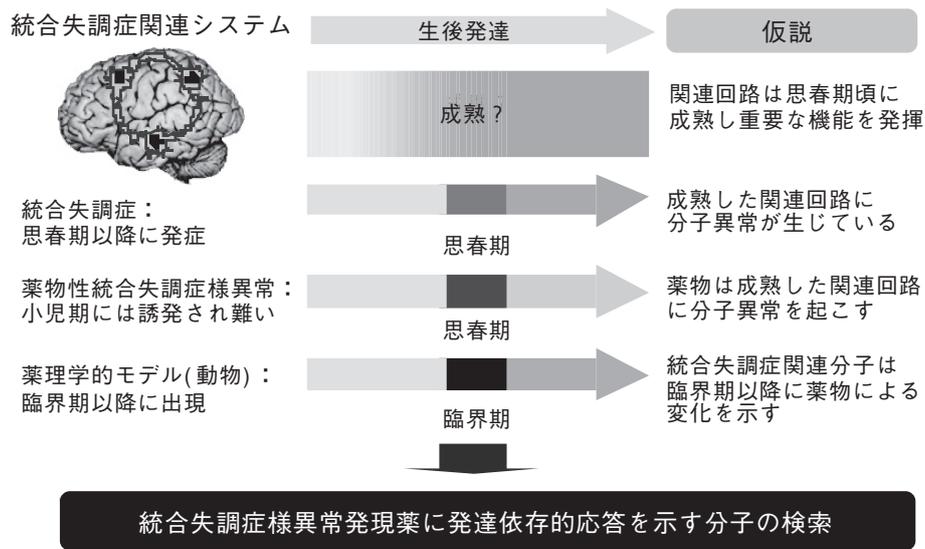


図 1 統合失調症で障害される情報処理システムの発達による変化 (仮説)

トレスに対する感受性が高まって異常な行動が発現し易くなり、逆耐性現象、感受性亢進または行動感作と呼ばれる(2, 11, 12)。ヒトの覚せい剤等の乱用後にも、統合失調症との区別が難しい幻覚・妄想状態が生じやすくなる現象が見られ、一群の統合失調症患者の寛解状態では、健常者には精神異常を惹起しない程度の少量のドーパミン作動薬により陽性症状が再発することから、逆耐性現象は統合失調症や覚せい剤精神病の発症や再燃のモデルとして捉えられている。この現象は、ラットやマウスでは生後3週以降にならないと成立しない(2, 11, 12)。

一方、NMDA 受容体遮断薬を使用したヒトには、統合失調症様の陽性症状だけでなく陰性症状も出現する(2, 5)。陰性症状は陽性症状と異なり、統合失調症治療薬(抗精神病薬)が無効なため、NMDA 受容体遮断薬投与動物に見られる抗精神病薬抵抗性の異常行動は、難治性の陰性症状のモデルとして研究されている(2, 5)。PCP, dizocilpine (MK-801) 等の NMDA 受容体遮断薬投与ラットの異常行動も、生後発達時期に伴って変化することが報告されている(13, 14)。

成熟した動物では、統合失調症様異常発現薬を投与すると、ヒトで見られる統合失調症症状と同様の薬理的反応をもつ異常行動が認められ、統合失調症治療薬のスクリーニングに用いられてきたことから、動物の脳にも、ある種の統合失調症で異常を呈する情報処理システムと基本的に類似したシステムの存在が推測される(2, 5)。上記の異常行動も特定の発達期(臨界期)以降に出現することと考え合わせると、実験動物にお

いて、臨界期以降に統合失調症様異常発現薬に反応して発現または機能の変化を示すようになる遺伝子を見出せば、統合失調症で障害される分子カスケードに関連することを期待できる(図1)(4, 5)。

## 2. 統合失調症様異常発現薬による脳の情報処理障害の発達変化

特定の脳内情報処理システムの発達に依存した分子異常を想定する発達神経科学的仮説が成立するためには、少なくとも、実験動物の脳において、統合失調症様異常発現薬投与時の脳の活動性変化が、臨界期をはさんだ幼若期と成熟期で明らかな差異を示す脳部位が認められなければならない(4, 5)。この点を検証するため、各発達段階のラットに統合失調症様異常発現薬である、MAP または PCP を急性投与し、c-fos 遺伝子産物 c-Fos の発現を指標として、脳の活動性変化を調べた。c-fos 遺伝子は基礎的発現がきわめて少なく様々な刺激に反応して一過性に発現するため脳の活動性のマッピングに広く応用されている(12, 15, 16)。

成熟期のラットにおいて、MAP と PCP の急性投与後に発現する c-Fos の脳内分布は異なる(12, 15, 16)。これは、MAP を含むドーパミン作動薬が統合失調症様の陽性症状を引き起こすのに対して、PCP その他の NMDA 受容体遮断薬が陽性症状に加えて陰性症状類似の精神障害を誘発することから、両群の薬物が影響する情報処理システムに差があることを反映していると考えられる。

MAP 急性投与後に発現が誘導される c-Fos の分布

パターンは、逆耐性現象（前節参照）が成立しない幼若期と確実に形成される成熟期の間で、大脳新皮質や線条体において著しく異なり、梨状葉皮質、嗅結節、中隔などでは目立たないことがわかった(12, 15)。さらに、この発現パターンは、逆耐性が成立し始める生後21～25日頃からはほぼ一定となり、成熟期と同じパターンを示した(5, 12, 15)。

PCPによるc-Fos発現のパターンも、統合失調症モデルとして応用されている異常行動が出現する成熟期と、それとは異なる行動変化が見られる幼若期では、少なくとも大脳新皮質では著明な差異が認められ、行動変化の臨界期頃に成熟期のパターンに移行した(図2)(5, 16)。これに対して、梨状葉皮質、嗅結節、中隔などでは発達に伴う変化が目立たなかった(図2)(5, 16)。

以上の結果は、ラットの脳において、統合失調症で障害される情報処理システムと類似の神経システムが、生後発達とともに変化して臨界期頃に成熟することを支持している。また、これらのシステムはc-Fos発現の変化が著明な大脳新皮質あるいは線条体に存在する可能性が高いことが示唆される(4, 5)。

### 3. 統合失調症様異常発現薬に発達依存的応答変化を示す遺伝子

c-Fosの実験結果をもとに、RAP-PCR法を取り入れたdifferential cloningを行い、統合失調症関連候補遺伝子として、ラット大脳新皮質で逆耐性現象の臨界期以降にMAPへの応答を示す遺伝子を探索し、新規遺伝子*mrt1* (MAP-responsive transcript 1) および*mrt3*を検出した。*mrt1*の解析を進めたところ(17, 18)、(1) PDZおよびPXドメインをひとつずつもった2種類のタンパクMrt1aおよびMrt1bをコードする、(2) 成熟ラットの大脳新皮質においてMAP投与後に発現が増加するのは、脳のシナプトゾームに豊富なMrt1bに対応する*mrt1b* mRNAであり、末梢組織優位に発現するMrt1aに対する*mrt1a* mRNAは有意な変化が生じない、(3) *mrt1b*のMAP応答性は、逆耐性現象が形成され始める生後3週以前には見られない、(4) 成熟期において、*mrt1b* mRNAはコカイン投与後にも増加するが、逆耐性を形成しないペンタバルビタールや逆耐性の成立を阻害するD1型DA受容体遮断薬投与後には変化しない、(5) MAP急性投与時にD1受容体遮断薬を前処置しておく*mrt1b* mRNAレベルの増加が認められなくなる、(6) MAPを反復投与し逆耐性が形成された成熟ラットでは、*mrt1b* mRNAの基礎的発現が上昇し、MAPまたはコカインをチャ

レンジしても、*mrt1b* mRNAの発現は変化しない、(7) MAP反復投与時に毎回D1受容体遮断薬を前処置すると、逆耐性が形成されなくなるとともに、*mrt1b* mRNAの基礎的発現の上昇も認められなくなる、等の特徴をもつことがわかった。これらの結果から、*mrt1b* mRNAは、逆耐性現象と類似した薬理的応答性を持ち、既に逆耐性が成立した動物の脳では、逆耐性が未形成の動物のようなMAPやコカインに対する応答が認められないことが明らかになった(17, 18)。したがって、*mrt1b* およびMrt1bタンパクは逆耐性の形成と維持に関与する分子カスケードの構成因子であり、統合失調症の陽性症状の病態に関係している可能性があることが示唆された(5, 17, 18)。

大脳新皮質でPCPに発達依存的応答を示す遺伝子としては、RAP-PCR法やDNAマイクロアレイ法を用いたdifferential cloningにより、*prt1* (PCP-responsive transcript 1)、*prt4*等が検出された(未発表データ)。*prt1*(5, 19)は、(1) 複数のPDZドメインを含むシナプスタンパクをコードし、(2) 成熟期大脳新皮質の*prt1* mRNAは他のNMDA遮断薬によって増加するが、ドパミン作動薬による有意な変化は生じない、などの特徴があり、統合失調症の陰性症状への関与が推察される。

このように、仮説上の分子であった、統合失調症様異常発現薬に対する応答が発達に伴って変化する分子が脳に存在することがわかった(5)。これらの分子は、薬理的に統合失調症状と関連することが示唆されており、統合失調症がなぜ思春期以降に発症するのか、生後発達期において統合失調症に関連する情報処理システムにどのような障害が生じているのかなどの課題を解く手がかりになると考えられる。現在さらに、検出された遺伝子の生理的機能とその病態を検討するため、神経解剖学的解析や遺伝子改変動物の作製を行うとともに、ヒト相同遺伝子について、統合失調症および他の精神疾患患者のゲノム解析を進めている。

### 4. ストレス応答の分子機構の発達と統合失調症

他の精神疾患と同様に、統合失調症の発症や再発にはストレスが重要な役割を果たすと考えられている。しかし、統合失調症のストレス脆弱性の分子メカニズムについては不明な部分が多い。筆者らは、逆耐性現象では統合失調症様異常発現薬だけでなくストレスへの感受性が亢進することや、逆耐性形成の発達とはパターンが異なるが、ストレス反応でも生後発達期と成熟期の間で大きな差が見られることに着目し、年齢によってストレス応答が変わる脳部位や分子についても検

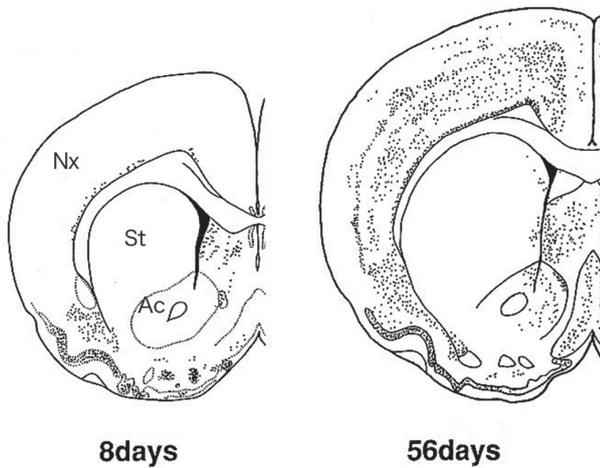


図2 生後8日と56日におけるPCP投与後のc-Fos発現の分布(模式図)  
 黒点はc-Fos陽性細胞核を示す。図の脳切片は、線条体(St)、大脳新皮質(Nx)、側坐核(Ac)を含む前脳部の前額断

討を行っている。すなわち、全身的ストレス負荷後の副腎皮質ステロイドの上昇は、ラットにおいて生後2日から14日頃まで極めて低く、この期間は「ストレス低反応期(stress hyporesponsive period)」と呼ばれている(20)。

実験では、ストレスラーとして不安惹起性のベンゾジアゼピン受容体逆アゴニストFG-7142(N-methyl-β-carboline-3-carboxamide)を使用した(20)。その理由は、FG-7142が、1) コルチコステロンの血中濃度を増加させる、2) 前頭葉皮質選択的にドパミン代謝を亢進させる、3) 脳内ノルアドレナリン遊離を促進する等の、全身的ストレスと共通の効果を引き起こし、拘束をはじめとする物理的ストレスと比較して、投与量を変えることによってストレス強度をより正確に調節できる点が優れているからである(20)。FG-7142投与ラットの脳内各部位におけるc-fos遺伝子産物c-Fosの発現を調べたところ(20,21)、ストレス低反応期中の生後8日齢と成熟期の生後56日齢の間で、その分布パターンが、大脳旧皮質、視床室傍核、扁桃体中心核等をはじめとして両時期間で差が目立たない部位と、大脳新皮質、中隔外側部、外側手綱核、扁桃体内側核等のほか、著明に変化する部位があることがわかった。特に、大脳新皮質(isocortex)のc-Fos様免疫反応は、成熟ラットにおいてII~IV層の広い範囲で強く認められたのに比し、幼若ラットではきわめて少なくVI層にほぼ局限している特徴があった(21)。これらの結果は、ストレス応答に関与する情報処理システムが、統合失調症様異常発現薬に反応

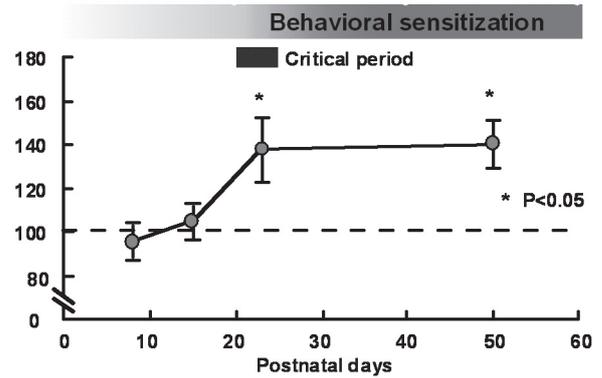


図3 生後発達にともなうMAP投与後のmrt1 mRNAの発現の変化  
 逆耐性現象(behavioral sensitization)の臨界期(critical period)との関係を示す

する情報処理システムのように年齢に伴って変化し、成熟する臨界期をもつことを示唆している(20,21)。また、ストレスと統合失調症様異常発現薬の発達期による影響の差異が、共通して大脳新皮質で最も大きいことから、双方のシステムが大脳新皮質において相互作用をもつ可能性がある。

さらに、大脳新皮質より、FG-7142による発現誘導が生後8日には見られないのに対し、生後56日に著明に認められる遺伝子群が検出され、その中には成熟期に拘束ストレス、yohimbine等のストレスラーにも応答するものが見出された。これらの遺伝子は、上述した大脳新皮質のストレス関連情報処理システム内の分子カスケードを構築すると推測され、mrt1, prt1を初めとする統合失調症様異常発現薬に年齢依存的応答を示す遺伝子との関連性に興味を持たれる。

### おわりに

統合失調症様異常発現薬やストレスに対して、一定の発達期(臨界期)以降に成熟期型の応答を獲得する脳部位と遺伝子が存在することは、筆者が提唱した統合失調症の新しい発達神経科学的仮説を支持していると考えられる(図1)。今後は、これら遺伝子のゲノム構造的および神経解剖学的特徴、発達依存的発現制御機構、相互作用等を検討することにより、統合失調症の病因・病態と年齢依存的発症やストレス脆弱性の神経回路・分子メカニズムへのアプローチを試みたい。

謝辞：本稿で紹介した筆者らの研究は、国立精神・神経センター神経研究所および東京医科歯科大学大学院精神行動医科学分野において、次の方々と共同で行ったものです(所

属は共同研究当時)：国立精神・神経センター，海野\*，柏\*，山本\*，梶井\*，平岡，戸田，佐藤，藤山，村岡\*，黒田\*；東京医科歯科大学 (\*を含む)，石井，櫻井，伊藤，金子，竹林。PCP 塩酸塩をご供与下さった住友製薬研究所および山之内製薬研究所に深謝致します。

## 文 献

- 1) Rapoport JL, et al. Mol Psychiatry. 2005;10:434-449.
- 2) 西川 徹. Mol Medicine. 2003;40:270-278.
- 3) Futamura T, et al. Mol Psychiatry. 2003;8:19-29. Erratum in: Mol Psychiatry. 2003;8:565.
- 4) 西川 徹, 他. 精神科治療学. 1997;12:617-623.
- 5) 西川 徹. Schizophrenia の分子病態—内在性 D-セリンおよび発達依存的発現制御を受ける遺伝子の意義—. 星和書店; 2004. p. 48.
- 6) Reich DL, et al. Can J Anaesth. 1989;36:186-197.
- 7) White PF, et al. Anesthesiology. 1982;56:119-136.
- 8) Rapoport JL, et al. Arch Gen Psychiatry. 1980;37:966-943.
- 9) Rapoport JL, et al. Science. 1978;199:560-562.
- 10) Griffith JD. Drug addiction II. Springer-Verlag, Berlin; 1977. p. 277-291.
- 11) Fujiwara Y, et al. Psychopharmacol. 1987;91:316-319.
- 12) Nishikawa T, et al. In neurotransmitters in neuronal plasticity and psychiatric disorders. Excerpta Medica, Ltd; 1993. p. 53-62.
- 13) Scalzo FM, et al. Neurotoxicology. 1994;15:191-200.
- 14) Scalzo FM, et al. Neurotoxicol Teratol. 1992;14:7-14.
- 15) Umino A, et al. Neurochem Int. 1995;26:85-90.
- 16) Sato D, et al. Neurosci Lett. 1997;239:21-24.
- 17) Kajii Y, et al. Mol Psychiatry. 2003;8:434-444.
- 18) Fujiyama K, et al. Synapse. 2003;49:143-149.
- 19) 平岡秀一, 他. 精神薬療研究年報. 2000;3217-3221.
- 20) Nishikawa T, et al. PTSD: Brain mechanisms and clinical implications. Springer-Verlag Tokyo, Inc; 2006. p. 3-11.
- 21) Kurumaji A, et al. J Neural Tranm. 2003;110:1161-1168.

## 著者プロフィール

### 西川 徹 (にしかわ とおる)

東京医科歯科大学大学院 精神行動医学分野, 教授.

◇ 1985年東京医科歯科大学大学院医学研究科修了, 医学博士. 同大学医学部附属病院精神科研修医, Synthelabo-L.E.R.S. 研究所 (フランス) ポストドクトラルフェロー, 国立精神・神経センター神経研究所, 室長および部長等を経て, '99年より現職. 統合失調症を中心に精神疾患の病因・病態の分子機構に関する研究を行っている. 最近の著書としては,「Schizophrenia の分子病態—内在性 D-セリンおよび発達依存的発現制御を受ける遺伝子の意義—. 東京, 星和書店, 2004, p48.」がある.

