

## 脳の発達障害としての統合失調症

東京医科歯科大学大学院精神行動医科学分野 西川 徹

### はじめに

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。すなわち、疫学的研究において、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などと統合失調症の関連性が疑われている。また、統合失調症患者の死後脳では、(1)海馬や内嗅領皮質にグリオーシスを伴わない細胞構築の異常が見られ、(2)bcl-2、GSK3 $\beta$ 、Reelin、NCAM、Oct-6、BDNF、EGF、GAP43、Netrin-G1 and -G2、髄鞘化関連遺伝子などの神経発達に関与する遺伝子あるいは蛋白の変化が報告されている。

こうした神経発達障害仮説にもとづいて、統合失調症の病因・病態にアプローチするため、種々の動物モデルが考案されてきた。このうち、a)生後まもなく神経毒で腹側海馬のニューロンを破壊したラット、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などの、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るため、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。

一方演者らは、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)、ドーパミン作動薬 (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は成人に比べて小児に精神異常を惹起しにくい、iii) 統合失調症の発症や再燃のモデルである、ドーパミン作動薬誘発性の逆耐性現象は生後 21 日頃から形成され始め、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、などの生後発達における特徴に着目して、薬理学的モデルを用い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。

### 統合失調症の新しい発達神経科学的仮説

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あつて、(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、などの仮定が成り立てば説明可能である (図1)。

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つても、思春期までは、行動の変化は目立たないはずであり (図1)、思春期以降の誤作動は精神機能に重大な障害をもたらす、特有の精神症状となって顕在化することが予想される (図1)。統合失調症特異的なシステムに障害を与える薬物が本症類似の異常を引き起こすと考えられるため、そのシステムの完成以前には、こうした異常は生じ難いことになる (図1)。

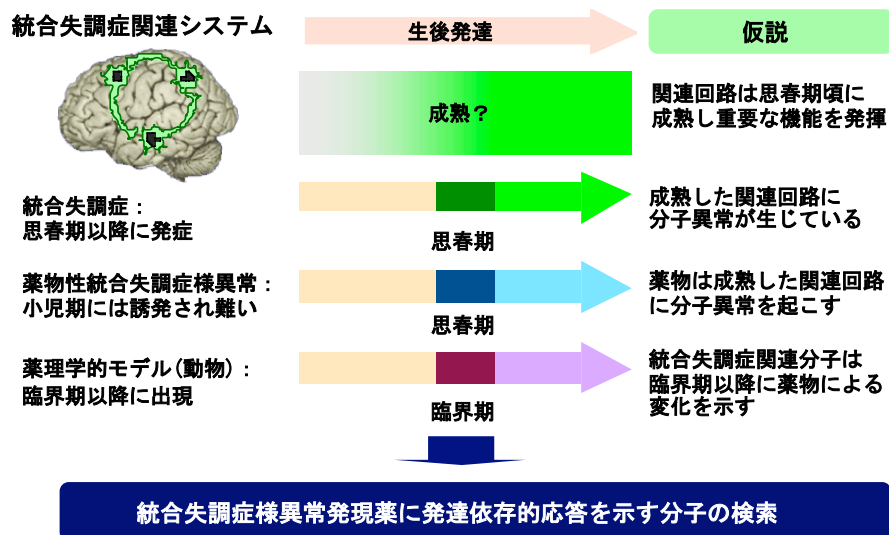


図1 統合失調症で障害される情報処理システムの発達による変化（仮説）

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状と同様の薬理学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。上記の異常行動も特定の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、そのシステムが作動している部位で統合失調症様症状発現薬に異常な応答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）。

### 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

上述した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るはずである。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応答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。

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。これは、MAP を初めとするドーパミン作動薬が統合失調症様の幻覚・妄想など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（統合失調症の発症・

再発モデル：統合失調症様異常発現薬を経験した動物やヒトで、これらの薬物やストレスに対して反応性が亢進して行動の異常や幻覚・妄想状態が生じやすくなる現象で、一群の統合失調症患者でも同様の感受性亢進が見られる）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。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 日頃からほぼ一定となり、成熟期と同じパターンを示した。同様の c-Fos 発現の生後変化は、別の逆耐性現象惹起薬のコカイン投与後にも認められた。

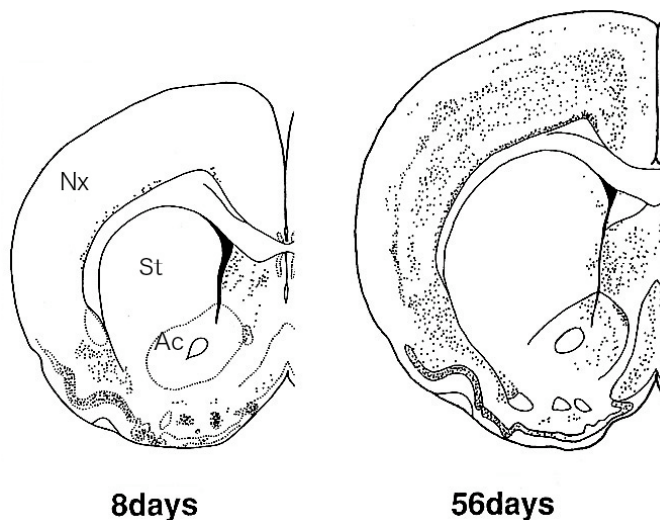


図 2 生後 8 日と 56 日における PCP 投与後の c-Fos 発現の分布 (模式図)：黒点は c-Fos 陽性細胞核を示す。前脳部、線条体 (St)、大脳新皮質 (Nx)、側坐核 (Ac) を含む前額断

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以降した (図 2)。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)。

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。

### 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、differential cloning 法を用いて、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) を検出した。*mrt1* は、(1) PDZ および PX ドメインをひとつずつもった 2 種類の蛋白 *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

くと *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、など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

た薬理的反応性をもつことが明らかになり、*mrt1b* および Mrt1b 蛋白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ることが示唆された。したがって、統合失調症の陽性症状の病態に関与している可能性がある。

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、*prt1* (PCP-responsive transcript 1) が検出された。*prt1* は、(1)複数の PDZ ドメインを含むシナプス蛋白をコードし、(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、ドー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、発達に伴って統合失調症様異常発現薬に対する応答が変化する分子が脳に存在することが明らかになった。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、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、*mrt1* および *prt1* 遺伝子のヒト相同遺伝子について、統合失調症患者のゲノム解析を進めている。

## おわりに

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。そこで演者らは、ストレス反応が生後発達に伴って大きく変化することや、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に着目し、生後発達に従ってストレス応答を変える脳部位や分子についても検討を行っている。これまでに、不安惹起性のストレスラーであるベンゾジアゼピン受容体逆アゴニスト FG7142 投与後の *c-Fos* 発現パターンが、成熟期とストレスに対する副腎皮質ステロイド反応が低い幼若期では、大脳新皮質や扁桃体内側核において著しく異なる

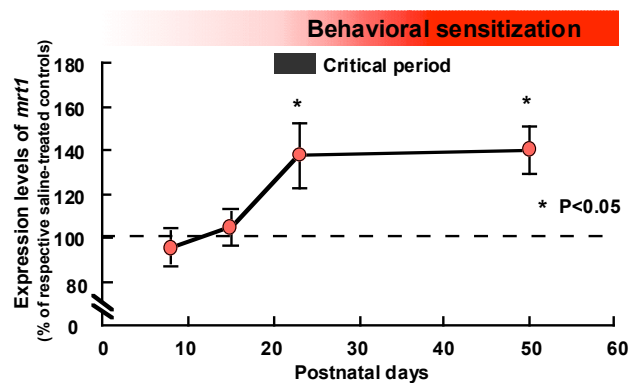


図3 生後発達にともなう MAP 投与後の *mrt1* mRNA の発現の変化：逆耐性現象 (Behavioral sensitization) の臨界期 (Critical period) との関係を示す

ことを見出し、大脳新皮質で発達依存的ストレス応答を示す遺伝子を検索中である。大脳新皮質は、統合失調症様異常発現薬に対する応答でも発達期による変化が目立つ部位である。今後は、発達神経科学的仮説にもとづいて検出した *mrt1*、*prt1* を初めとする統合失調症関連候補遺伝子と、以上のストレス応答遺伝子との関連を調べることにより、統合失調症の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。

## 参考文献

Nishikawa T, Umino A, Kashiwa A, Ooshima A, Nomura N, Takahashi K.: Stimulant-induced behavioral sensitization and cerebral neurotransmission. In Neurotransmitters in neuronal plasticity and psychiatric disorders, p53-62, Excerpta Medica, Ltd. Tokyo, 1993.

Umino A, Nishikawa T and Takahashi K: Methamphetamine-induced nuclear c-Fos in rat brain regions. Neurochem. Int. 26: 85-90, 1995.

Sato D, Umino A, Kaneda K, Takigawa M and Nishikawa T: Developmental changes in distribution patterns of phencyclidine-induced c-Fos in rat forebrain. Neurosci Lett, 239: 21-24, 1997

Hashimoto T, Kajii Y and Nishikawa T: Psychotomimetic-induction of tissue plasminogen activator mRNA in the cortico-striatal neurons in the rat. Eur J. Neurosci, 10:3387-3399, 1998.

Toda S, Kajii Y, Sato M, and Nishikawa T: Reciprocal expression of infant- and adult-preferring transcripts of CDCrel-1/septin gene in the rat neocortex. Biochem Biophysiol Res Com 273: 723-726, 2000.

Murata M, Kashiwa A, Oshima A, Umino A, Kurachi M and Nishikawa T: Nomifensine-induced c-fos mRNA expression in the discrete brain areas of the developing rat. Neurosci Lett, 303: 99-102, 2001.

Kajii Y, Muraoka S, Hiraoka S, Fujiyama K, Umino A, and Nishikawa T: A developmentally-regulated and psychostimulant-inducible novel rat gene *mrt1* encoding PDZ-PX proteins isolated in the neocortex, Mol Psychiatry 8: 434-444, 2003.

Fujiyama K, Kajii Y, Hiraoka S and Nishikawa T: Differential regulations by stimulants of neocortical expression of *mrt1*, *arc* and *homer1a* mRNA in the rats treated with repeated methamphetamine. Synapse, 49: 143-149, 2003.

Kurumaji A, Umino A, Tanami M, Ito A, Asakawa M and Nishikawa T: Distribution of anxiogenic-induced c-Fos in the forebrain regions of developing rats. J Neural Transm 110: 1161-1168, 2003.

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—。東京, 星和書店, 2004, p48.