創薬

シリーズ(5)

トランスレーショナルリサーチ^⑭

精神疾患のトランスレーショナルリサーチ－統合失調症－

橋本 亮太^{1), 2)}, 安田 由華²⁾, 大井 一高²⁾, 福本素由己²⁾, 山森 英長^{2), 3)},
新谷 紀人⁴⁾, 橋本 均⁴⁾, 馬場 明道^{4), 5)}, 武田 雅俊^{1), 2)}

要約: 精神疾患によって失われる普通の健康な生活は、他のすべての疾患と比較して最も大きいことが知られており、社会的経済的な影響は重大である。精神疾患の代表である統合失調症の治療薬である抗精神病薬はその効果が偶然見出された薬剤の発展型であるが、これらを用いると20~30%の患者さんが普通の生活を送ることができるものの、40~60%が生活全体に重篤な障害をきたし、10%が最終的に自殺に至る。そこで統合失調症の病態に基づいた新たな治療薬の開発が望まれており、分子遺伝学と中間表現型を用いて、統合失調症のリスク遺伝子群を見出す研究が進められている。これらのリスク遺伝子群に基づいた治療薬の開発研究が始まっており、今後の成果が期待される。

はじめに

精神疾患は、一般によく認められる疾患であり、社会経済的に大きな影響を与える疾患である。疾患の社会に及ぼす影響について、今までは死因という概念だけで考えられてきたが、医学・医療の発展により平均寿命が延びてきたことにより、死因だけでは十分ではないことが分かってきた。そこで、障害によって失った普通の健康な生活の年数を積算したものであるYLD (the years lost due to disability) という概念が生まれた。WHOの2004年の報告によると男性では、うつ病(1位)、アルコール障害(2位)、統合失調症(5位)、双極性障害(7位)の4つの精神疾患がYLDの10位以内に入っており、女性においても、うつ病(1位)、統合失調症(6位)、双極性障害(8位)、認知症(10位)の4つの精神疾患がYLDの10位以内に入ってい

る。このことから、精神疾患が現在の医療では十分に改善せず、他のすべての疾患と比較しても社会的に重大なウェイトを占めていることがわかる。本稿では、精神疾患のうちでも代表的な統合失調症のトランスレーショナルリサーチについて述べたいと思う。

1. 統合失調症とは

統合失調症は、主に思春期から青年期に発症する脳の病気であり、人口の約1%が罹患する頻度の高い精神障害である(1)。地域や民族における発症頻度の差はないとされ、発症率は男性に少し多いとされている。その症状としては、陽性症状(実際には存在しない声が聴こえる幻聴や事実とは異なることを確信する妄想)や陰性症状(活動性が低下し無為に毎日を過ごす意欲低下や自らの殻に閉じこもる自閉や感情的な反応が乏しくなる感情鈍麻)、認知機能障害(知的な機能の全般的な障害や記憶障害、実行機能の障害)などが認められ、多くは慢性・再発性の経過をたどり、社会的機能の低下を生じる。

統合失調症の治療は、大きく分けて生物学的治療法と心理社会的治療法がある。生物学的治療は主に抗精神病薬による薬物療法であり、心理社会的治療は統合失調症患者における社会的能力、自己充足、実践技能、対人的疎通性などを改善するためのものである。一般的には、生物学的治療法が主に行われ、心理社会的治療は補助的に行われる。生物学的治療のうち、抗精神病薬による薬物療法については後に詳しく述べるが、補助的に気分安定薬やベンゾジアゼピン系の抗不安薬の併用療法、そして電気けいれん療法が用いられる。

キーワード: 統合失調症, 中間表現型, 精神疾患. 原稿受領日: 2010年11月1日, 依頼原稿

¹⁾ 大阪大学 大学院 大阪大学・金沢大学・浜松医科大学連合小児発達学研究科附属子どものこころの分子統御機構研究センター

²⁾ 大阪大学 大学院 医学系研究科情報統合医学講座精神医学教室 E-mail: hashimor@psy.med.osaka-u.ac.jp

³⁾ 大阪大学 大学院 医学系研究科 分子精神神経学(大日本住友製薬) 寄附講座(〒565-0871 吹田市山田丘2-2, D3)

⁴⁾ 大阪大学 大学院 薬学研究科 神経薬理学分野(〒565-0871 吹田市山田丘1-6)

⁵⁾ 兵庫医療大学(〒650-8530 神戸市中央区港島1-3-6)

Title: Translational research for mental disorder – schizophrenia

Author: Ryota Hashimoto, Yuka Yasuda, Kazutaka Ohi, Motoyuki Fukumoto, Hidenaga Yamamori, Norihito Shintani, Hitoshi Hashimoto, Akemichi Baba, Masatoshi Takeda

社会心理学的治療法には、社会技能訓練、家族に対する治療、集団療法、積極的コミュニティ治療、ケースマネジメント（介護支援）、認知行動療法などがある。

統合失調症は発症に先立って不眠などの非特異的な前駆症状を呈することが多い。発症後の典型的な経過は、再発と寛解を繰り返し、再発するたびにそれ以前より機能低下が起こる。しかし、最初の精神病相の後にゆるやかに回復し、長期間正常な状態を保つこともある。徐々に陽性症状は目立たなくなるが、社会機能を損なう陰性症状や欠陥徴候の重篤度は増していく。予後は20～30%が症状が認められない、または軽度の症状を持ちながら普通な生活を送ることができ、20～30%が持続的に中程度の症状を持ち社会機能が障害され、40～60%が生活全体に重篤な障害をきたす。最終的に統合失調症患者の10%が自殺に至るといわれている。

2. 抗精神病薬による治療

薬物療法においては、第1世代抗精神病薬（定型抗精神病薬）が従来使われてきたが、最近になって第2世代抗精神病薬（非定型抗精神病薬）が日本でも導入され、第一選択薬として使用されている。ドパミン受容体拮抗薬である第1世代抗精神病薬の代表は、ハロペリドールや最初の抗精神病薬であるクロルプロマジンである。これらの薬剤は、陽性症状に有効であるが、アカシジア（静座不能）および固縮と振戦といったパーキンソン様症候群である錐体外路症状を高率に引き起こすことが知られている。また、重篤な副作用として、遅発性ジスキネジアや悪性症候群を引き起こすことがある。一方、第2世代抗精神病薬には、ドパミンD₂受容体だけでなく5HT₂受容体に拮抗するSDA（serotonin-dopamine antagonist）に分類されるリスペリドン、ペロスピロン、プロナンセリンがある。また、5HT₂受容体拮抗と弱いドパミンD₂受容体拮抗に加えてムスカリン受容体、ドパミンD₂受容体、H₁受容体、α₁受容体など、多様な受容体拮抗作用を有するMARTA（Multi-acting receptor targeted agent）として、治療抵抗性の統合失調症に有効であることが知られているクロザピンをはじめとして、オランザピン、クエチアピンがある。さらに、ドパミンD₂受容体のパーシャルアゴニストであるアリピプラゾールが本邦にて発売されている。これらは第1世代の抗精神病薬と比較して、陽性症状改善に関して同等かやや優勢であり、陰性症状改善効果があり、錐体外路症状は明らかに少ないと評価されている。一方、肥満・糖尿病など脂質代謝異常の問題点も指摘されている。しかし、現在の統合失調症の治療ガイドラインにおいては、第2世代

抗精神病薬は第一選択薬とされている。第2世代抗精神病薬は、統合失調症における認知機能障害においても効果が認められることがあり、認知機能障害は社会機能と関連することからより注目されている。

3. 抗精神病薬の開発の歴史

統合失調症の治療薬である抗精神病薬に関する研究は、偶然にその効果が見出されたクロルプロマジンに基づいてその神経伝達物質の受容体に結合する特性を変化させた誘導体の開発が、現在までなされてきた。その結果、第1世代の抗精神病薬であるクロルプロマジンよりも錐体外路系の副作用が明らかに少なく効果は同等以上である第2世代の抗精神病薬が開発されてきている。これらの薬はすべてドパミンとセロトニンの受容体への結合を中心に開発されている。統合失調症の有力な病態仮説であるドパミン仮説とセロトニン仮説は、統合失調症の原因に基づくものではなく、この偶然見つかった抗精神病薬の作用機序に基づいている。そこで、現在もこのアプローチが続けられており、治療抵抗性統合失調症に効果的といわれるクロザピンが開発されているが、そのクロザピンを用いても十分に寛解しない患者が多いことから、新たな病態仮説に基づく創薬が期待されている。

4. 統合失調症の研究手法

統合失調症の新たな病態仮説に基づく創薬において、分子ターゲットを見出すことが必須である（図1）(2)。それは、統合失調症患者における病態を出発点に、細胞・動物レベルにおける解析を行い、そこから創薬を行うということが流れとなるが、細胞・動物モデルにおける検討を行うには分子を同定しないとはじめられないからである。

統合失調症の研究手法として、分子遺伝学、神経心理学、脳神経画像学、神経生理学、動物モデル、死後脳などがある。これらの中で、分子遺伝学が分子ターゲットを見出すために最も有用な方法であると考えられる。神経心理学、脳神経画像学、神経生理学などは、統合失調症の重要な病態を明らかにする方法であるが、これらは直接には分子につながらない。動物モデルは、直接的に分子を解析するのに有用な方法であるが、統合失調症の診断に必要な幻覚・妄想をはじめとする症状を直接的にみることができないため、出発点ではなく、分子を見出した後の解析手段として用いるのが適当と考えられる。死後脳研究は、統合失調症脳における分子の異常を直接とらえることができるため、もっとも有力な方法と考えられる。しかし、死後脳は、ヒトの試料であるため死後時間が短くても数時間、通常

は1日となり死後変化が大きく起こっていると考えられる。また、死戦期の違いをコントロールできないことと、統合失調症患者は抗精神病薬を服用しているが健常者はしていないなど、さまざまな限界があり、ここを出発点にすることは難しい。このようなことから、分子遺伝学を出発点とした研究が主流となっている。

5. 統合失調症と遺伝

統合失調症には家族集積性があることからその発症には遺伝因子があることが知られている。たとえば、ゲノム DNA が 100% 一致する一卵性双生児において片方が統合失調症である場合に、もう片方が統合失調症を発症する確率は 48% と報告されている。また、環境が一卵性双生児と同じと考えられるがゲノム DNA の一致率は 50% である二卵性双生児においては、17% と報告されている。このことから、統合失調症は遺伝的因子と環境的因子の双方により発症する多因子疾患であり、遺伝因子は発症リスクを高める多数の遺伝子により形成されると考えられている。一つ一つの遺伝子については、その疾患リスクに及ぼす効果は小さいため、関連する遺伝子を見出すことが困難であるという問題点がある。実際に、最近はゲノムワイド関連解析が行われておりその成果が得られているものの、統計上の遺伝子と統合失調症の関連研究では、 P 値がどれだけ小さく有意であればよいのか、何度再現されたらよいのか、何度再現されないデータが発表されても許されるのか、そしてこの遺伝子解析のゲームの終着点はいったいどこなのかという疑問を解決することはできない。そこで、統合失調症に関与する生物学的な機能である中間表現型と遺伝子の関連を明らかにすることにより真の統合失調症のリスク遺伝子を見出すことができると考えられる。

6. 中間表現型

統合失調症の脆弱性遺伝子は、その発症リスクを直接的に高めるのではなく、統合失調症にて認められる特徴的な神経生物学的な障害である中間表現型（エンドフェノタイプ）を規定し、その結果、統合失調症の発症リスクを高めるといふ新しい概念が NIMH（National Institute of Mental Health: 米国国立精神衛生研究所）のワインバーガー博士によって提唱された(3, 4)（図 2）。中間表現型は、1) 遺伝性があること、2) 量的に測定可能であること、3) 孤発例において精神疾患や症状と関連すること、4) 長期にわたって安定していること、5) 精神疾患の家系内で精神疾患をもたないものにおいても発現が

認められること、6) 精神疾患の家系内では精神疾患をもつものではもたないものより関連が強いこと、を理想的には満たすべきであるとされている。代表的な統合失調症の中間表現型としては、以下のような認知機能、脳画像、神経生理機能などが今までよく用いられている（認知機能：言語性記憶、視覚性記憶、作業記憶、遂行機能、語流暢性、注意・集中力、精神運動速度、視・知覚運動処理など、脳画像：MRI を用いた三次元脳構造画像、拡散テンソル画像、脳賦活課題を用いた機能的 MRI など、神経生理：眼球運動の障害、ブレパルス抑制の障害、事象関連電位など）。

7. 中間表現型解析によるリスク遺伝子の発見

中間表現型の解析から、神経ペプチドである Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) を統合失調症のリスク遺伝子として見出した研究を具体例として述べたいと思う(5)。PACAP は、元々下垂体に

図1 トランスレーショナルリサーチ
—臨床から基礎へ 基礎から臨床へ—（文献2より引用）

図2 統合失調症の中間表現型（文献4より改変引用）

て見出された神経ペプチドであるが、下垂体だけでなく脳に広範に発現し、神経伝達の制御因子として働いている。我々は、神経ペプチド PACAP 遺伝子の多型と PACAP の特異的受容体である PAC1 遺伝子の多型が、統合失調症と関連することを示した。さらに PACAP 遺伝子の統合失調症リスク多型は、統合失調症における中間表現型である海馬体積の小ささと関連することを明らかにした (図 3) (5)。海馬は記憶に関与する重要な脳部位であることから、このリスク多型と記憶との関連を検討すると、統合失調症のみにおいてリスク多型を持つと視覚性記憶機能の低下が認められた (図 3)。このことは、統合失調症のリスク多型を持つと記憶に関する脳部位の構造的脆弱性を持つこととなり、これが統合失調症患者においてのみ記憶のパフォーマンスの低下を生じると解釈できる。このようにして統合失調症のリスク遺伝子を見出すことができる。この次のステップとして、この分子に基づいた機能解析を行うことにより、創薬につなげることができると考えられる。統合失調症の薬剤誘因性のモデルであるフェンサイクリジン (PCP) の長期投与において、PACAP の発現が低下することから、PACAP の欠損マウスが統合失調症の動物モデルとなる可能性が考えられる。そこで、この欠損マウスにおいて行動解析を行った。その結果、PACAP 欠損マウスの新奇環境における自発運動の増加や感覚情報処理機能の障害 (脳内の感覚運動ゲーティング機能の低下) などの動物における統合失調症様とされる異常行動が、統合失調症の第 2 世代の治療薬であるリスペリドンにて正常マウスのレベルに、ほぼ完全に回復させることを見出した。このように中間表現型を用いた研究により PACAP 遺伝子が統合失調症の脆弱性遺伝子であることを同定し、トランスレーショナルにモデル動物を作製し、その機能解析を行い、創薬につなげることができると考えられる。

まとめ

統合失調症のトランスレーショナルリサーチについて、その概念と具体例について述べた。現在使用されている抗精神病薬とは異なる作用機序の薬を開発するためには、全く別の分子ターゲットを見出す必要がある。そのためには、分子遺伝学的なアプローチにて中間表現型を用いながら、遺伝子を同定していく必要が

図 3 PACAP 遺伝子の統合失調症のリスク多型と海馬体積と記憶との関連
A (海馬体積)：統合失調症のリスク多型である PACAP 遺伝子の GG 多型キャリアーの海馬体積は、A 多型キャリアーと比較して小さい (黄色の部分)。B (視覚性連合記憶)：統合失調症において GG 多型キャリアーは、A 多型キャリアーと比較して視覚性記憶の成績が悪い。(文献 5 より改変引用)

図 4 創薬を目指した統合失調症リスク遺伝子の同定と病態解析

ある。このような精神疾患のトランスレーショナルリサーチにより、いくつもの遺伝子が見出されてきており、これらの分子に基づいた創薬のための基礎研究が始まっている (図 4)。統合失調症をはじめとする精神疾患のより効果があり副作用の少ない治療薬の開発が待ち望まれている。

文 献

- 1) Sadock VA, et al. 井上 令一, 他 (訳). カプラン臨床精神医学テキスト DSM-IV-TR 診断基準の臨床への展開. メディカルサイエンスインターナショナル; 2004.
- 2) 橋本亮太. 神経化学. 2008;47 (4):348-352.
- 3) Meyer-Lindenberg A, et al. Nat Rev Neurosci. 2006;7:818-827.
- 4) 橋本亮太, 他. 中間表現型, 「キーワード 279 で読み解く精神医学」. 中山書店; (印刷中)
- 5) Hashimoto R, et al. Mol Psychiatry. 2007;12 (11):1026-1032.