

「統合失調症の死後脳知見」

近畿大学医学部精神神経科学教室

白川 治

E-mail: sirakawa@med.kindai.ac.jp

死後脳研究は、統合失調症の生物学的病因を明らかにする上で、最も直接的なアプローチである。以下にこれまでの主な知見を紹介する。

1) 神経病理学的知見

マクロ：側頭葉内側部（海馬・海馬傍回・扁桃体）の体積減少

ミクロ：海馬・海馬傍回・嗅内野における神経細胞の減少や走行・位置の異常、大脳皮質における神経細胞数減少を伴わない neuropil の体積減少

グリオシスを伴う変性がみられないことが、神経病理学的知見の特徴である。これまでの研究からは疾患特異性の変化は見出せなかったものの、近年の神経発達障害仮説や神経画像学的アプローチの礎となった。

2) 神経生化学的知見

死後脳における神経生化学的研究は、主に、抗精神病薬の作用機序、統合失調症モデル動物などから立てられた仮説を検証する形で行われてきた。当初、繰り返し報告されてきたのは、線条体、側坐核におけるドーパミン D2 受容体の増加である。しかし、抗精神病薬長期服用の影響を否定できないことに加え、前頭葉・側頭葉といった統合失調症の病態と深く関連するとされる部位での変化を同定することは困難であった。その後、神経発達障害仮説に基づき、神経栄養因子、細胞接着因子、シナプス関連蛋白、アポトーシス関連蛋白、オリゴデンドロサイト関連蛋白などの変化についても解析が進められている。

3) DNA マイクロアレイによる解析、プロテオーム解析

これまで想定されなかった未知の遺伝子の関与をも明らかにする目的で、死後脳における遺伝子発現量の差異を指標にした DNA マイクロアレイによる解析、蛋白発現量の差異を指標にしたプロテオーム解析などがある。特に前者は、統合失調症候補遺伝子スクリーニングのための有力なアプローチとして最近その成果が次々と報告されている。

しかし、死後脳研究にはいくつかの基本的な問題点を抱えている。すなわち、1) 死因、死後変化の影響、2) 抗精神病薬長期服用の影響、3) 限られたサンプル数、などである。こうした問題を克服するためには、クオリティ・コントロールのなされた十分な数の死後脳サンプルが必要である。そのためには、全国規模のブレイン・バンクの設立・運用が急務の課題である。

文献

Ross CA, Margolis RL, Reading SA, Pletnikov M, Coyle JT.
Neurobiology of schizophrenia.
Neuron. 2006 Oct 5;52(1):139-53.

Stan AD, Ghose S, Gao XM, Roberts RC, Lewis-Amezcuca K, Hatanpaa KJ, Tamminga CA.
Human postmortem tissue: what quality markers matter?
Brain Res. 2006 Dec 6;1123(1):1-11. Epub 2006 Oct 12.

