

統合失調症はなぜ思春期以降に発症するのか：発達薬理学的モデル

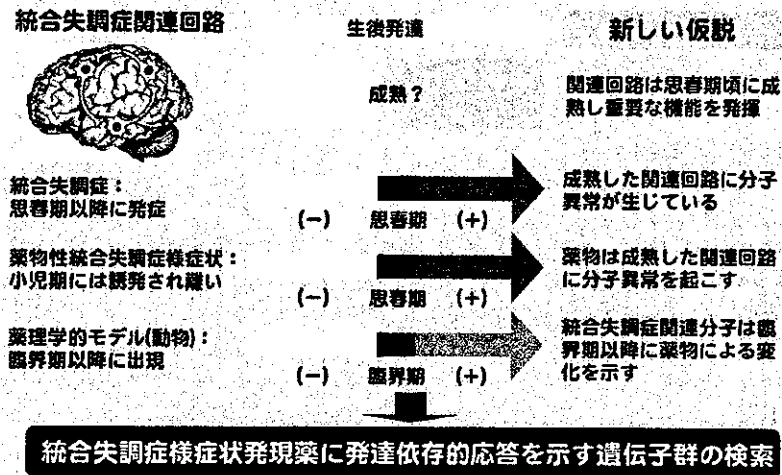


図22 生後発達と統合失調症および薬物性統合失調症様症状の発症（仮説）

か解明できないと感じました。脳にはこれまでわかっていない特別なシステムがあるのではないかという前提ですので、統合失調症に関係する未知のシステムも含めて明らかにできる方法を導入しなければなりません。ただし、特別な技術をもちあわせているわけではないので、まず概念的に戦略をたて、現在使える技術を使って解析してみることにしました。

1. 統合失調症への発達薬理学的アプローチ

私が考えましたのは、統合失調症と薬物による統合失調症様異常の発達に伴う特徴に注目した戦略です（図22）。やはり薬物で起こる精神症状を手掛かりにしています。これがどういうふう起こってくるのかをもう一度考え直してみますと、統合失調症様の異常はドーパミン作動薬やNMDA受容体遮断薬で起こりますが、必ずしも統合失調症で、ドーパミンシステムやNMDA受容体システムが障害されていることを意味しません。いずれかのシステムの上流あるいは下流に位置付けられる、精神機能を制御するシステムのどこかに異常があって統合失調症状が起こってきても不思議ではないわけです。このことを考慮して、実際の統合失調症の病態にアプローチできる

確率を高める戦略として発達に伴う現象を利用することにしました。

いろいろ議論があるところですが、統合失調症はほとんどが思春期以降に発症してくる発達依存的な発症を示す疾患です。余談ですが、精神疾患の多くが一定の年齢以降に発症する特徴を持っているのも注目されます。

薬物によって誘発される統合失調症様異常を見ますと、これも発達に依存していることを窺わせる所見があります。文献的に一番はっきりしているのは、NMDA受容体遮断作用をもつketamineによる精神病状態です。Ketamineは麻酔薬として長い間使われてきて豊富な臨床データが整っていますが、薬理学の教科書を見ると、「成人に使うときは精神症状を引き起こす副作用に十分注意しなければいけない（統合失調症などの精神病の既往をもつ場合は使用を避ける）」と指摘されています。ところが、「小児の場合は精神症状が生ずる頻度は非常に少ないので比較的安全である」との記載があります。それでは、精神症状が生じやすくなる臨界点はどの時期なのか、本当に思春期なのかどうかは詳しく検討した資料がありませんが、発達とともにketamineに対する応答が変わるということは事実のようです。

そうした観点で amphetamine 類を見ると、似たような現象があると考えられます。小児と大学生または成人を比較した研究では、やはり小児期と思春期以降あるいは成人とでは amphetamine で起こされる異常が違っていることが報告されています。また、特に北米では、「多動児」(hyperkinetic child) に amphetamine 類がしばしば使われてきましたが、amphetamine を慢性的に投与していても、精神病状態に発展する割合が少ないという傾向があります。大規模な調査結果は未だないのですが、薬物による統合失調症様異常が発現しやすくなるのも思春期以降と推測することができそうです。小児科あるいは小児精神医学の専門の先生に伺っても、「確かにきちんとデータになっていないが印象としてはその通りではないか」というお話に少し心強くなりました。言い換えると、精神異常発現薬に対する応答が脳の発達にしたがって変化するために、このような現象が見られると考えられます。

私は、統合失調症と薬物性の統合失調症様精神病状態が思春期のように、特定の発達時期以降に発症することは、脳の情報処理システムの発達と関係があると考えています。高次脳機能を支える情報処理システムにはいろいろなサブセットがあって、構造的にも機能的にもこれが胎生期から生後にかけて次第に発達し、それぞれに特異的な発達時期で最終的に機能的成熟を遂げると想定することはそれほど間違いではないと思います。機能的成熟後は、私たちの精神機能を調節するのに不可欠なシステムとして作動し始めるという仮定が成り立てば、今お話した発達に伴う現象は説明可能です。

統合失調症は原因が異なるが症状レベルである程度似ている疾患群と推測されますが、それぞれの統合失調症は、特定の情報処理システムの障害によって生じ、このシステムが機能的に成熟するのが思春期頃であるとしています。この場合、発達過程や成熟を規定するトリガーのような因子に異常があっても、思春期までは精神機能の制御に主要な役割を果たしていないので、言動の変化は目立たないこととなります。この変化は、その人の社会生活を阻害するほどではないけれども、神経機

能や性格の特有な傾向として現れ、いわゆる「ソフトサイン」や「病前性格」を作り出すかもしれません。しかし、本来成熟を果たすべき思春期以降になると、このシステムの異常は精神機能に重大な影響を与え、私たちが「統合失調症」と呼んでいる病態を形成することになります。

統合失調症とよく似た症状を起こす薬物は、直接的もしくは間接的に、ある種の統合失調症で障害されるシステムに障害を与えると考えられますから、そもそもこのシステムが完成していない思春期以前には、このような薬物がやってきても、成熟期には存在するはずのターゲットがないため、統合失調症様の精神症状は起こりません。つまり、思春期以降では、完成したターゲットとなるシステムに障害が引き起こされ、統合失調症と区別できない異常が認められる、という解釈ができるわけです。そうしますと、統合失調症で障害されるシステムあるいは神経回路には、思春期以降に、ketamine や amphetamine に対して異常な反応を示す分子から構成される分子カスケードが存在するはずで、したがって、発達依存的に統合失調症様異常発現薬に対する応答を変化させる分子が統合失調症に関連する可能性が高く、これを探し出すことによって、統合失調症の分子病態にアプローチできると考えられます。

2. 統合失調症様異常発現薬に反応する脳の情報処理システム

今お話した発達薬理学的見方は私の勝手な仮説であって、従来は研究されたこともありませんでした。もちろん、統合失調症様症状発現薬に対して発達依存的に反応を変化させるというか、異常な反応を獲得してくる分子も仮定上のものです。また、この仮説に従った研究は脳の分子を直接解析するため、人間では行うことができません。そこで、少なくとも、実験を動物で進める前提として、統合失調症様異常発現薬を投与した成熟動物の脳内情報処理異常が、ある程度、ヒトの統合失調症で生じている脳内情報処理異常のモデルと考えて差し支えないことを検証しておかなければならないと考えました。

脳の情報処理あるいは神経回路の活動性の変化

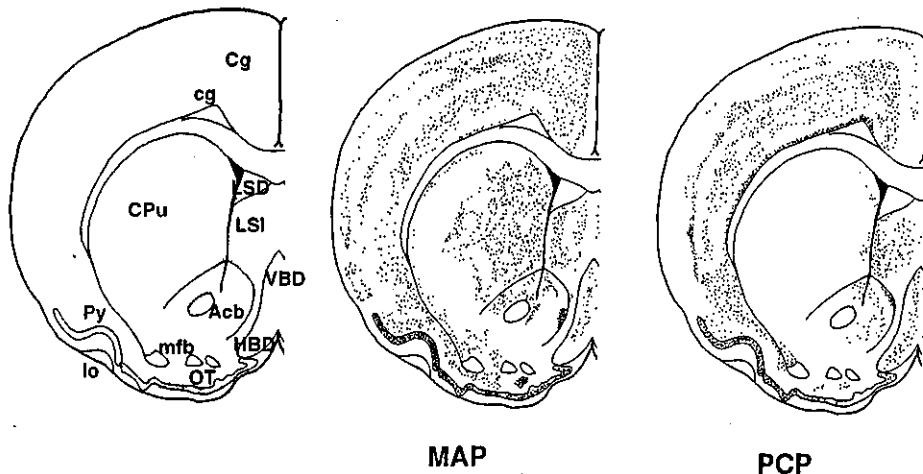


図23 統合失調症様異常発現薬投与後の c-Fos 様免疫反応陽性細胞の分布
 MAP (methamphetamine, 4.8mg/kg) または PCP (10mg/kg) を皮下注射した3時間後の c-Fos 発現。図は、線条体および嗅結節を含む前額断脳切片における、特異的抗 c-Fos 抗体に対する免疫反応を黒点で模式的に示す。c-Fos 蛋白は核に存在するため核が丸く染まって見える。
 脳各部位の略号: Acb, nucleus accumbens; Cg, cingulate cortex; cg, cingulum; CPU, caudate-putamen (striatum); HBD, nucleus horizontal limb diagonal band; lo, lateral olfactory tract; LSD, lateral septal nucleus, dorsal; LSI, lateral septal nucleus, intermediate part; mfb, medial forebrain bundle; OT, olfactory tubercle; Py, pyriform cortex; VDB, nucleus vertical limb diagonal band.

を調べる指標としては、先生方はよくご存じと思いますが、その変化にตอบสนองして即時に一過性誘導が見られる最初期遺伝子 c-fos の発現を使いました。c-fos 遺伝子発現は、ストレス、種々の向精神薬、学習行動などをはじめとして、いろいろな刺激にตอบสนองするという点では特異的ではありませんが、ตอบสนองする脳部位、つまり c-fos 遺伝子発現誘導の脳内分布は、一定の性質の刺激に対して特有のパターンが見られます。

c-fos 発現の状態は、遺伝子産物の c-Fos 蛋白に対する抗体を使って、c-Fos 蛋白を免疫組織化学的に検出することによって観察しました。核に発現して転写制御に関与する蛋白ですので、脳の組織切片では、核の丸い形にそった染色反応が黒点のように見え、観察しやすいのが特徴です。これからお示しするラット脳の冠状断切片の模式図の中で、この免疫反応はドットで表してあります。

生理的食塩水を注射した動物の脳では、c-Fos 様免疫反応はほとんど見られませんが、methamphetamine (MAP) を注射すると、線条体のレベ

ルでは図23のような発現パターン（黒点の分布パターン）が出現します。梨状葉、嗅結節、中隔、大脳新皮質の2層から6層にかけて、線条体の内側部などに強い発現が見られる特徴的があることにご注目下さい。

これに対して、MAPとは異なる精神症状や動物の行動異常を引き起こすとお話しましたPCPを投与した場合には、明らかにc-Fosの発現パターンが違っているのがおわかりになると思います(図23)。梨状葉、嗅結節で強く誘導されるのは共通していますが、大脳新皮質では、主に4層よりも深いところからc-Fosの誘導が見られ、線条体では上内側部の一部を除いてほとんどc-Fosの応答がありません。

もう少し詳しく調べますと、MAPのパターンは、cocaineやapomorphineのようなドーパミン作動薬を投与したときと似ており、PCPのパターンは、NMDA受容体の選択的遮断薬 dizocilpine (MK801) 投与時に類似していました。

c-Fos 発現実験の結果は、ドーパミン作動薬とNMDA受容体遮断薬には、それぞれ異なる特異

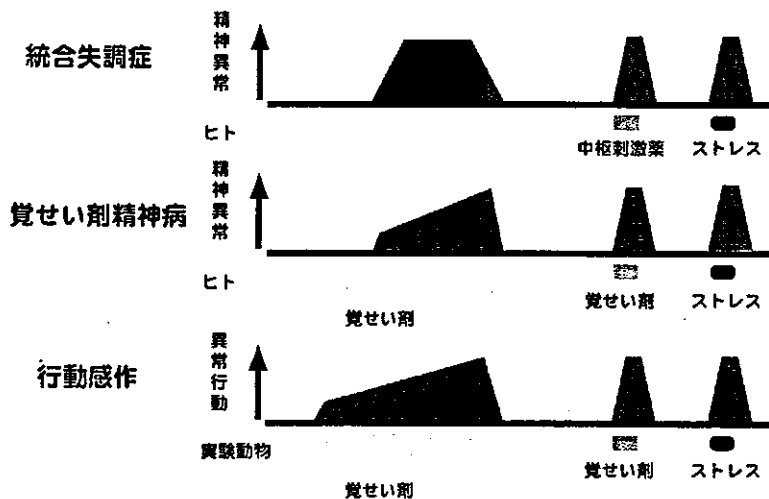


図24 逆耐性現象と統合失調症
覚せい剤をはじめとする中枢刺激薬に対する逆耐性現象と統合失調症患者の中枢刺激薬に対する感受性亢進を模式的に示す。いずれも薬物だけでなくストレスに対する脆弱性が見られる。

的な情報処理システムが応答し、異常を来していることを示唆しています。双方の薬物で生ずる精神症状や動物の行動異常が違うことが、神経回路の差からよく理解できると思います。さらに、MAPによるc-Fosの誘導は、定型抗精神病薬のhaloperidolをMAPの前に注射しておく、著明に抑制されますが、PCPによるc-Fos発現の誘導は、同じ処置では部分的にしか抑制されることがわかりました。このような薬理的反応は、本日の初めの方でお話しました、ヒトの覚せい剤精神病(MAP, amphetamine等による精神病状態)やPCP精神病と共通しており、ラットでもヒトと類似した、統合失調症の陽性症状および陰性症状に関係する情報処理システムが存在すると考えてよさそうです。

3. 統合失調症様異常発現薬による脳の情報処理変化の生後発達

次に、発達に依存して統合失調症様異常発現薬への応答を変化させる、仮定上の統合失調症関連候補分子は、どのようにして検索すればよいのかを考えなくてはなりません。本日は、私たちの試みを、陽性症状の発症や病態に関係が深い分子の探索を中心にお話したいと思います。

私は、統合失調症を発達薬理学的視点から研究しようと考え始めた頃に、当時岡山大学におられた佐藤先生のグループから、統合失調症の幻覚・妄想状態の発症・再発モデルと捉えられている逆耐性現象は、生後3週間頃までにMAPを繰り返し投与しても観察されないと報告されたのに注目し、陽性症状発症の分子機構については、逆耐性現象形成の臨界期をモデルとして調べることにしました。

よくご存じのように、MAP, amphetamine等の覚せい剤やcocaine, methylphenidateをはじめとする中枢刺激薬を、単回またはくり返し動物に投与しますと、たとえ長期間休薬しても、これらの薬物に対する感受性が亢進して、再度投与した時に異常な行動が起こりやすくなり、逆耐性現象または行動感作(behavioral sensitization)と呼ばれています(図24)。ヒトの覚せい剤乱用者でも同様の現象が認められ、一度統合失調症と類似した幻覚・妄想状態が出現した人は、その後かつては精神症状を誘発しなかった少量の覚せい剤の再使用により、幻覚・妄想状態に陥ると報告されています(図24)。さらに、一群の統合失調症の患者さんでは、健常ボランティアでは精神症状を引き起こさない少量の中枢刺激薬(覚せい剤も含む)によ

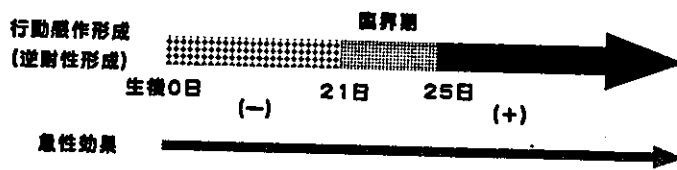


図25 ラットおよびマウスにおける逆耐性形成の発達

り、幻覚・妄想状態が非常に再燃しやすいことが知られています(図24)。薬物によって逆耐性が成立した動物やヒトは、使用した薬物以外の中枢刺激薬や、ストレスに対しても感受性が亢進していることも、統合失調症患者さんと類似している点です。これらの観察は、逆耐性現象と一群の統合失調症には、異常の発症や再燃に関してある程度共通の分子機構がある可能性を示唆しています。

逆耐性現象やMAP等の中枢刺激薬による統合失調症様精神病状態は、生後一定の発達時期以降に起きます(図25)。ただし、例えば幼児が親の隠し持っている覚せい剤を飲んでしまった時には何らかの異常が起こります。小児期に、治療目的で繰り返し一定量の中枢刺激薬を服用していても、精神病状態が発展し難いことを合理的に説明するには、脳には、急性効果に関係深いシステムと、逆耐性のように長期的あるいは可塑性と関連する現象に関係するシステムと、少なくとも2つのシステムの存在を想定するのが妥当と思われる。

動物でも似たような現象が見られます。実際に私たちが生まれて間もないラットに覚せい剤を注射してみると、確かに異常な行動は現れますが、繰り返し投与しても逆耐性現象は生じませんので、動物でも急性効果と長期的効果に関与する2種類以上のシステムが存在すると考えられます。つまり、動物では、統合失調症様の異常を引き起こす中枢刺激薬に対して応答する少なくとも2種類の情報処理システムがあって、ひとつは直接行動のコントロールに関係していますが、もうひとつは、たとえば適応の場合のように、この制御系を長期的に変調させる(modulateする)役割を担っているのではないかと推定しています。後者の変調系に中枢刺激薬が作用して異常を起こすた

めに逆耐性という特異な現象が見られるのではないのでしょうか。

ここで、変調系が思春期または臨界期までは出来上がっていないとしますと、中枢刺激薬で逆耐性現象や精神病状態が惹起されにくいことも説明できます。この場合は、同じ刺激がやってきても幼若時と成熟時では脳の情報処理が違うはずです。また、逆耐性現象に関与するシステムが存在する脳部位は、発達に伴う変化が大きく、主に急性効果に関与するシステムを含む部位は、反対に生後変化が少ないことが予想されます。それでは実際はどうか、c-fos 遺伝子発現を使って検証してみました。最初に比較したのは、逆耐性現象が成立する成熟期(young adult)と成立しない幼若期です。幼若期は8日齢を使っていますが、情報処理変化が見られる場合に、細胞移動の影響なのか、神経回路形成の差によるものなのかを、ある程度判断できるように、大脳新皮質で細胞移動(cell migration)がほぼ終わる生後1週以降の動物を選びました。

実験結果は、期待通り、MAP投与後のc-Fos発現の分布パターンは、逆耐性現象が生ずる時期と生じない時期では極端に異なり、脳の情報処理が生後発達にともなって変化していることがわかりました(図26)。しかも、大脳新皮質と線条体では、一見してc-Fosを示すドットのパターンが違うけれども、梨状葉、嗅結節、中隔等のように、それが変わらない部分もあります。幼若期にMAPが誘導するc-Fosの発現パターンは、生後の日数を経るにしたがって変化し、ちょうど逆耐性現象が起きるようになる生後3週以降に、ほぼ成熟期と同じパターンになってそのまま維持されることがわかりました。やはり逆耐性を引き起こすcocaineを投与した場合でも、同じような発達依存的なc-Fos発現パターンの変化が認められ

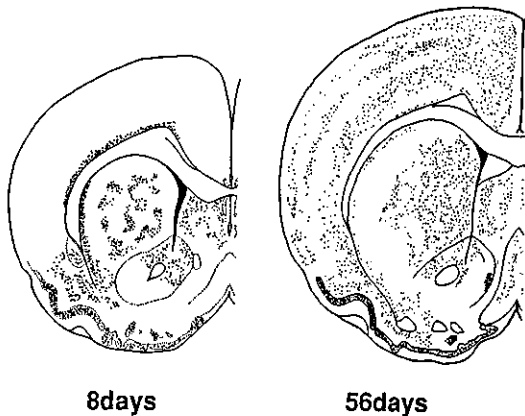


図26 生後8日齢および56日齢ラット脳におけるMAP投与後のc-Fos様免疫反応陽性細胞の分布。線条体および嗅結節を含む前額断脳切片において、c-Fos様免疫反応陽性細胞核を黒点で模式的に示す。脳部位名は図23参照。

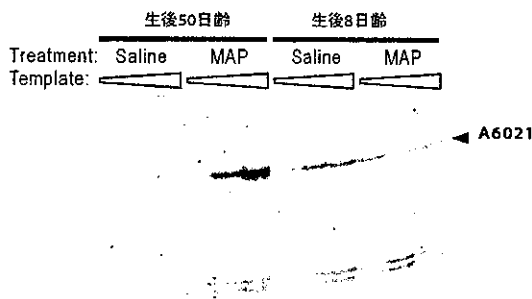


図27 生後8日齢および56日齢ラット大脳皮質におけるMAP投与後の遺伝子発現のRAP-PCR法による解析。RNA arbitrarily primed PCR法によって得られたfinger-printの比較。矢印の部分の転写産物は、発達によってMAPに対する応答が変化している。

ました。これらの結果は、逆耐性現象と関係のある情報処理システムの応答の変化を反映していると考えて良いと思います。そして、発達に伴う変化が最も顕著な大脳新皮質と線条体は、逆耐性現象に関係する情報処理システムあるいは分子カスケードを含んでいると推測されます。

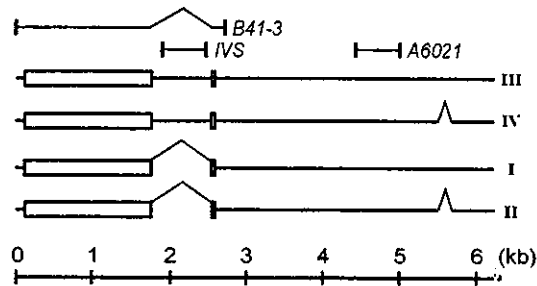


図28 新規遺伝子 *mrt1* の構造の模式図

4. 統合失調症様異常発現薬に発達依存的応答変化を示す分子の探索

このようにして、逆耐性現象の臨界期頃からMAPやcocaineに対する反応が成熟期のパターンに移行し、逆耐性現象との強い関連が示唆される脳部位がみつかりましたので、まず大脳新皮質で逆耐性が生じない時期と生ずる時期でMAPに対する応答が変化する分子を探すことにしました。このため、さきほど *dser-1* のところでお話しましたRAP PCR法を使って、逆耐性に関連する遺伝子をスクリーニングしました。逆耐性現象に重要な分子カスケードの中でも、初期の段階に位置する分子を明らかにするため、遺伝子発現はMAP投与後1時間で検討しました。フィンガープリント上では、生後8日にはMAPに反応しないが、生後50日の成熟期にはMAP投与によって発現が増加する転写産物が検出されましたので(図27)、これを *mrt1* (methamphetamine responsive transcript 1) と名付け、解析を続けました。

フィンガープリントより *mrt1* のバンドを切り出し、クローニングして全構造を決めたのですが、*mrt1* は従来報告のない新規配列から成り、少なくとも4つのバリエーションを持つ全長6 kb程度のmRNAを発現していることが予想されました(図28)。ノーザンブロット法で、予想したサイズのバンドが検出できることも確認できました。蛋白をコードすると思われる部分が1.5 kbほどあります(図28)。

蛋白をコードすると思われるアミノ酸の配列を調べると、PDGドメインとPXドメインがあることがわかりました(図29)。いずれも蛋白-蛋白

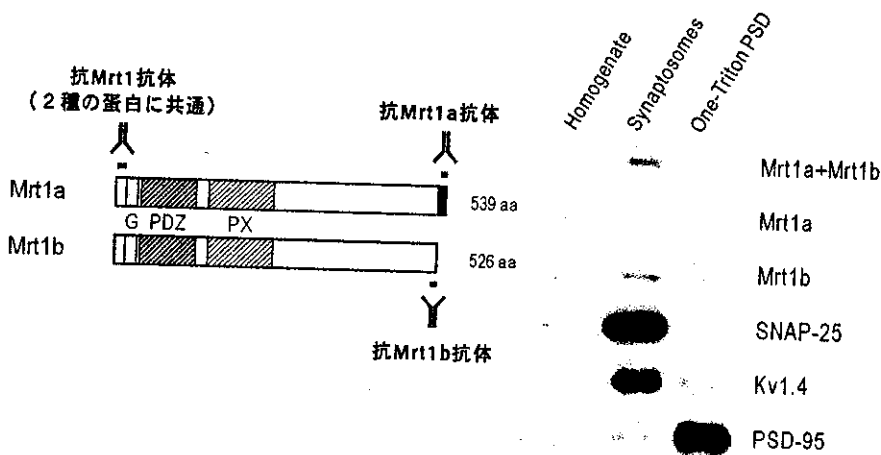
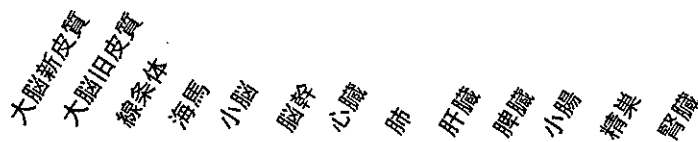


図29 mrt1 にコードされる蛋白の構造と細胞内画分における分布
SNAP-25および Kv1.4は主に前シナプスに局在し、PSD-95は主として後シナプスに局在する蛋白と考えられている。略号：PSD, postsynaptic density.



B41-3

図30 mrt1 mRNA 発現のノーザンブロットによる解析
B41-3, はノーザンブロットに用いたプローブの位置を示す (それぞれの位置は図24に図示)。2本のバンドが見られ、長いサイズ(±側)が *mrt1b*, 短いサイズが *mrt1a*。

相互作用に関係するドメインで、受容体と細胞骨格蛋白、あるいは細胞内の情報伝達分子同士を接合させている例が報告されていますので、*mrt1* も神経のシグナル伝達またはその調節に関係している可能性があります。

塩基配列から、*mrt1* にコードされている蛋白質は少なくとも2種類あると考えられました。想定される2種類の蛋白質に対する抗体を作製してウエスタンブロットを行ってみますと、ORF (open reading frame) に対応したサイズのところに免疫反応が観察されました。2種類の蛋白質を仮に Mrt1a と Mrt1b と呼ぶことにしますと、両者は対照的な性質を示すことがわかりました。つまり、細胞下分画への分布の検討で、Mrt1b は脳のシナプトゾーム分画に多く PSD (postsyn-

aptic density) 分画にほとんど検出できないパターンを示し、前シナプス優位に発現している蛋白と類似していました (図29)。これに対して Mrt1a 様免疫反応性は、シナプトゾーム分画にはほとんど見られませんでした (図29)。

それぞれの蛋白をコードする mRNA の発現を調べてみたところ、シナプトゾームに多かった Mrt1b をコードする転写産物 *mrt1b* は、相対的に脳に多くて末梢には少ないこと (図30)、シナプトゾームに少なかった Mrt1a をコードする転写産物 *mrt1a* は、逆に末梢の精巣に多くて他の臓器には比較的少ないこと等がわかってきました (図30)。

さらに、MAP 投与への応答性を逆耐性が成立する成熟動物の大脳新皮質で検討したところ、

mrt1b は増加反応を示しましたが、*mrt1a* には有意な変化が認められませんでした (図31)。脳に相対的に多く発現し、産生蛋白がシナプトゾームに多い *mrt1b* の方だけが覚せい剤に反応しているようです。*mrt1b* の MAP に対する応答の時間経過を見ると、投与した後1時間くらいでピークになり、あとは次第にもとのレベルに戻って行く

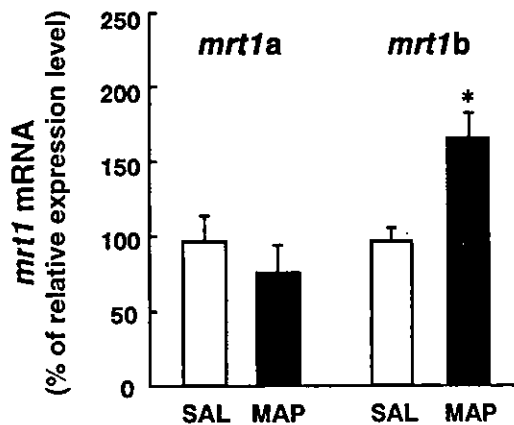


図31 大脳新皮質における *mrt1a* および *mrt1b* の MAP に対する応答の差異
mrt1a および *mrt1b* の発現変化は生理食塩水投与群 SAL (□) の発現を100%とした時の MAP 投与群 (■) の割合を示す。* $P < 0.05$, 生理食塩水投与群 (SAL) に対する有意差

という (2時間後から24時間後までは有意な変化は認められない), 最初期遺伝子に似た非常に速い反応をします。

まとめてみますと, MAP に対して発達依存的な応答を獲得する新しい遺伝子 *mrt1* が見出され, 少なくとも2種類の蛋白をコードしていて, その一方の *Mrt1b* はシナプトゾームに多く, これに対応する *mrt1b* だけが MAP に有意な応答を示すことがわかりました。そこで, *mrt1b* が逆耐性現象に関係するの否かを, 次の3つの点から大脳新皮質で検討してみました: ①逆耐性現象の発達と類似した MAP への応答の発達依存性, ②逆耐性現象を引き起こす薬物に対する交叉反応性および選択的反応性, ③逆耐性現象と並行する長期的変化。

第一の点については, 定量性の高い PCR 法を使い, 生後8日, 15日, 23日, 50日の各発達段階で MAP に対する反応性を調べましたが, 確かに逆耐性現象が形成され始める生後3週以降の段階から, MAP 投与後の発現誘導が見られました (図32)。なお, *mrt1b* の基礎的発現は生後発達とともに減少しました。

第二の交叉反応性ですが, MAP の他に, 同じく逆耐性現象を誘発する cocaine でも *mrt1b* の発現が増加することが確認できました (図33)。ま

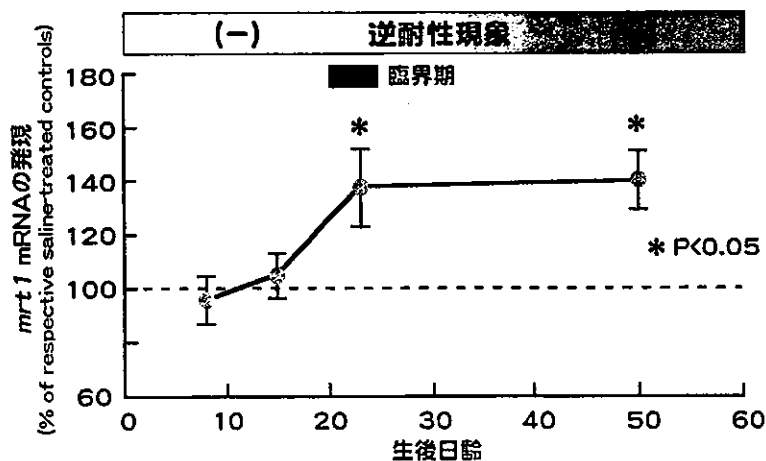


図32 大脳新皮質における MAP 投与後の *mrt1b* 発現変化の生後発達
mrt1b 発現変化はそれぞれの発達時期の生理食塩水投与群の発現を100%とした時の MAP 投与群の割合を示す。* $P < 0.05$, それぞれの発達期の生理食塩水投与群 (データ省略) に対する有意差

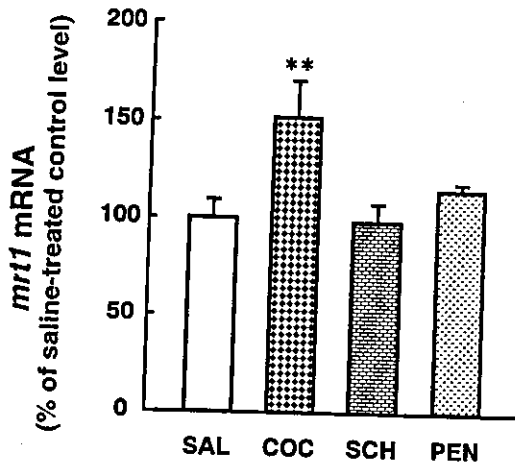


図33 大脳新皮質の *mrt1b* 発現に対する cocaine (COC), pentobarbital (PEN) および SCH23390 (SCH) の影響
mrt1b 発現変化は生理食塩水投与群の発現を100%とした時の薬物投与群の割合を示す。 ** $P < 0.01$, 生理食塩水投与群に対する有意差

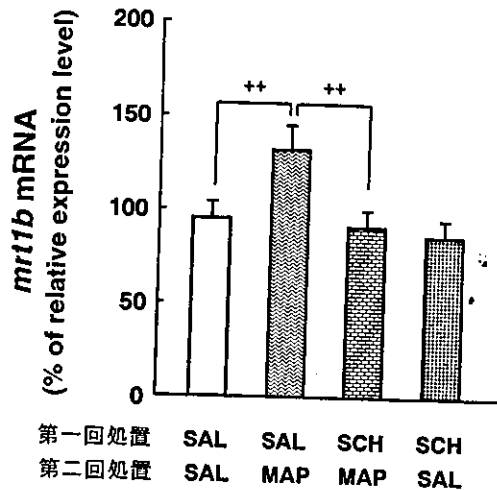


図35 MAP 単独反復投与または MAP と SCH23390 の併用反復投与の大脳新皮質における *mrt1b* の基礎的発現に対する影響
mrt1b 発現変化は生理食塩水投与群の発現を100%とした時の薬物投与群の割合を示す。 § § $P < 0.01$, 線で結んだ2群間の有意差

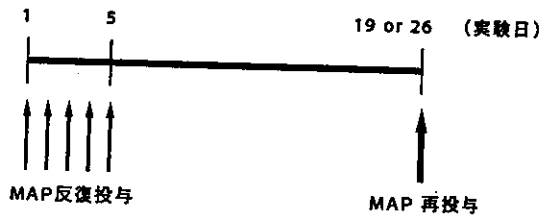


図34 逆耐性現象の成立条件下における MAP 再投与時の行動および遺伝子発現を検討するための実験スケジュール

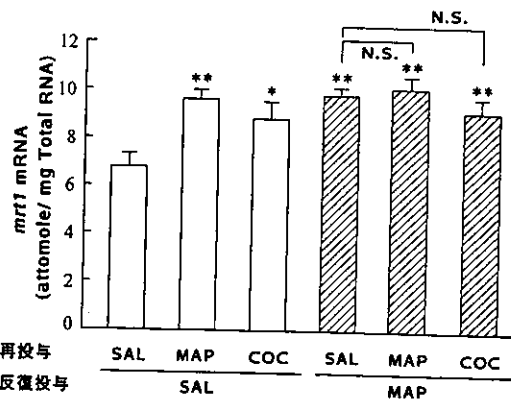


図36 MAP 反復投与後の逆耐性成立ラットの大脳新皮質における MAP または cocaine の影響
 $*P < 0.05$, $**P < 0.01$, 生理食塩水反復投与 + 生理食塩水再投与群に対する有意差。 N.S. は線で結んだ2群間に有意な差がないことを示す。

た、逆耐性現象を阻害するこの D1 型ドーパミン受容体の遮断薬 SCH23390 は単独では *mrt1b* mRNA の発現に影響しませんでした。MAP による *mrt1b* mRNA の発現増加をほぼ完全に抑制しました。逆耐性現象を起こすことはありませんが、中枢刺激薬のように依存形成作用をもつ pentobarbital も、*mrt1b* mRNA の発現を変化させませんでした。

第三の長期持続的変化に関しては、MAP を反復投与した後 2~3 週間休薬し、行動上、逆耐性が成立している条件下で (図34)、大脳新皮質の *mrt1b* mRNA の基礎的発現が上昇し続けていることが明らかになりました (図35)。MAP を反復投与するときに D1 受容体遮断薬を併せて投与して

おきますと、逆耐性現象も *mrt1b* mRNA の持続的発現増加も生じませんでした (図35)。

一方、逆耐性が成立し *mrt1b* mRNA 発現の持続的上昇が見られる状態では、MAP や cocaine をチャレンジしても *mrt1b* mRNA の発現誘導は

生じませんでした (図36)。arc や homer1a の mRNA は、MAP の急性投与でも、逆耐性が形成されている状態でのチャレンジでも、同じように発現誘導が見られますので、*mrt1b* の応答性変化は非特異的な現象ではないことがわかります (図36)。この薬物チャレンジの実験結果は、薬物による *mrt1b* の増加は逆耐性の形成に必須の初期シグナルですが、既に逆耐性が維持されている状態では逆耐性形成の必要がないのではや応答しないためとも考えられます。

以上の結果を総合的に見ますと、逆耐性現象と *mrt1b* の応答の薬理学的性質はほぼ一致していると言えます、逆耐性現象の形成と維持に *mrt1b* mRNA や *Mrt1b* が密接に関係することが示唆されます。おそらく *Mrt1b* 蛋白はシナプス付近に局在しており、逆耐性形成の引き金となるシグナルを発生する分子カスケードに組み込まれているのではないかと推定しています。なぜ、逆耐性現象の成立とともに持続的発現増加が見られるのかについては、今後の検討しなければなりません、神経可塑性に関する神経回路やシナプスの再構築が生じた結果、*mrt1b* または *Mrt1b* の発現調節が変化した結果である可能性があります。

これまでお話してきましたように、少なくとも動物レベルでは、*mrt1b* が統合失調症モデルとなる逆耐性現象に関与すると考えられますから、陽性症状の発症や再燃のメカニズムに関与する新たな統合失調症関連候補遺伝子ではないかと期待されます。現在、ヒトの相同遺伝子をクローニングしてゲノムの構造を解析中で、この中の多型や変異を見出し、実際に統合失調症の患者さんに特異的なものがあるかどうかを調べています。

5. 発達薬理学的戦略の展望

逆耐性モデルの研究と並行して、PCP モデルを用いて、陰性症状のような抗精神病薬抵抗性の統合失調症状に関与する分子カスケードの探索も進めています。ケタミンがヒトに精神症状を引き起こす作用が小児期には弱いのに成熟期になると強くなるのと類似して、同じ NMDA 受容体遮断作用をもつ PCP によって動物に生ずる異常行動も、発達に伴って変化します。c-Fos 遺伝子の発

現を使って、PCP が引き起こす脳の異常な情報処理のパターンを調べてみると、興味深いことに、逆耐性現象の臨界期とちょうど同じ頃からは、成熟期のパターンに移行することがわかりました。そこで、この移行期の前後で PCP への応答が変化する遺伝子を RAP-PCR で検索したところ、いくつかの候補が検出されました。このうち、*prt1* (PCP-responsive transcript 1) は成熟期に PCP による発現増加が見られますが、この異常は、幼若期には認められず、しかも抗精神病薬に抵抗性であることがわかりました。詳細は省かせていただきますが、*prt1* は抗精神病薬では改善され難い統合失調症状に関係する分子カスケードを構築している可能性がありますので、*mrt1* と同様に、ヒト相同遺伝子の転写産物とゲノムを解析しているところです。

mrt1 や *prt1* の検出は、仮説上の分子でありました、生後発達の特定の時期から統合失調症様異常発現薬に異常な応答を示すようになる分子が実在することを示しており、出発点とした仮説と発達薬理学的戦略を支持しているように思われます。これらの分子と相互作用をもつ分子群やその局在および機能を解析することによって、統合失調症で障害される分子カスケード、情報処理システムあるいは神経回路などへのアプローチが可能となり、統合失調症の原因となる分子異常の手がかりが得られるかもしれないと考えています。こうした戦略を発展させるためには、薬理学的モデル動物とヒトのサンプルとの双方で比較しながら、研究を進める必要があります。

発達薬理学的戦略のもう一方の利点は、創薬に結びつくことではないでしょうか。検出された統合失調症関連候補分子は、たとえ病因に直接関係はないとしても、症状発現とは何らかの関係をもっていますので、その機能を制御することによって統合失調症の予防や治療に役立てることができるはずだからです。つまり、新しい予防・治療薬を開発するための標的分子として活用できる可能性があります。発達依存的応答性変化をもつ点を利用すれば、発症予防効果をもつ物質の探索にも応用できそうです。

おわりに

本日は、統合失調症の薬理学的モデルとその発達の特徴に注目した私たちの研究から、新たに見出されたD-セリンや *mnl* などの統合失調症関連分子についてお話ししました。これは、私が代表して発表致しましたが、たくさんの方々の御協力のもとに得られた成果で、最後に感謝の気持ちを込めてお名前をご紹介させていただきたいと思えます。先生方には、長い時間御清聴ありがとうございました。

謝 辞

ここでご紹介した研究は、東京医科歯科大学大学院精

神行動医科学分野および国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第三部（*疾病研究第四部，**診断研究部）で、次の方々と共同で行ったものです（所属は共同研究当時）。

高橋清久，海野麻未，畑 直人，吉田幸宏，谷井靖之（故人），橋本篤司，白山幸彦，柏 淳，西嶋康一，岩間久行，熊代 新，富田 麗，高橋勝宣，梶井 靖，平岡秀一，橋本隆紀，掛山正心，林 文彦，的場政樹，佐藤大輔，戸田重誠，黒田安計，藤山 航，泉 剛，村岡新一郎，山本直樹，櫻井新一郎，嶋津 奈，谷口 豪，車地暁生，伊藤 卓，金子雄二郎，日比野英彦（日本油脂），林 時司（故人）**，藤井紀子（筑波大学），金野柳一（獨協医大），和田圭司*，関口正幸*，松井京子*，松井隆明*，西郷和真*，呉 繁夫（東北大学），成澤邦明（東北大学），多田啓也（NTT東北病院）