

# 統合失調症の認知障害と分子生物学

国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第三部部长

功刀 浩

Hiroshi Kunugi

## S ummary

統合失調症患者には、注意の障害、学習・記憶の障害、抽象的な思考の低下、問題解決能力や実行機能の低下、精神運動機能の遅延など広汎な認知障害がみられる。筆者らの調査では、統合失調症患者の記憶力や知能の指数は平均80台であり、実行機能や運動機能も健常者と比較して著明に低下している。これらの障害は、統合失調症患者が就労困難であることの主な原因となっており、その予防法や治療法の開発が統合失調症患者の発症や社会復帰のためにきわめて重要である。そのため、統合失調症における認知障害の分子基盤を探る研究、とりわけ認知障害をエンドフェノタイプ(中間表現型)とした分子遺伝学的研究が増えている。具体的には、catechol-O-methyl transferase (COMT)、DTNBP1、NRG1、脳由来神経栄養因子(BDNF)などの遺伝子多型が、実行機能、ワーキングメモリー、知能、記憶などの認知機能と関連するという報告がなされてきており、今後の発展が期待される。

## Key Words

記憶、知能指数、実行機能、エンドフェノタイプ(中間表現型)、COMT、BDNF

## はじめに

統合失調症の症状は、過去には陽性症状と陰性症状という2分法で捉えられていたが、現在はそれに認知障害を加えた3分法で捉えられるようになっている。というのも、統合失調症患者の認知障害は意外に重度であり、社会的機能障害に強く結びついていることが明らかになってきたからである。たとえば、陽性症状の重症度は就労との関係が比較的弱いですが、認知障害は就労率と強い関連をもっているという報告が多い。本稿では、前半に筆者らによる日本の統合失調症患者における認知障害に関するデータについて紹介し、後半では認知障害の分子基盤に関する研究について述べる。

## 1 統合失調症の認知障害

統合失調症の認知障害には、注意の障害、学習・記憶の障害、抽象的な思考の低下、問題解決能力や実行機能の低下、精神運動機能の遅延などがある。これらについては、詳細な記憶テストや知能テストを行うとかなりの領域をカバーすることができ、それに実行機能をみるテストや細かい運動能力をみるテストを組み合わせることによって測定可能である。最近では、統合失調症認知機能

簡易評価尺度(Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia; BACS)<sup>3)</sup>のように、短時間で認知障害を包括的に評価することができる便利なテストバッテリーも開発されてきている。

表1は、筆者らが国立精神・神経センター武蔵病院において治療中の統合失調症患者を対象に、記憶機能と知能についてそれぞれウェクスラー記憶検査改訂版(WMS-R)とウェクスラー知能検査改訂版(WAIS-R)によって詳細に測定した結果である<sup>2)</sup>。なお、あらかじめ知的発達障害の診断がついていた者は除外したため、平均値は実際の統合失調症患者全体よりやや高めの数字になっていると思われる。全体として、WMS-Rの下位項目では、言語性記憶、視覚性記憶、遅延再生の平均指数は80台前半の数値であり、注意・集中力の指数はおよそ90であった。したがって、元来知的障害と診断されていない統合失調症患者の記憶機能は、平均すると一般人口の10分の1～4分の1に位置すると推定される。知能指数は記憶の指数よりやや高く、言語性IQ、動作性IQともに平均80台後半であった。なお、言語性IQは動作性IQより有意に高く、この結果はこれまでの報告<sup>3)</sup>と一致する。

さらに、抗精神病薬治療が単剤治療であり、かつ chlorpromazine 換算で1,000mg 未満である場合を標準的薬物療法とし、それ以外、すなわち多剤併用ないし chlorpromazine 換算で1,000mg/日以上の場合を非標準的薬物療法

法として両群を比較してみた(表1)。記憶や知能のすべての下位項目において、前者のほうが後者と比較して平均値が高く、視覚性記憶、遅延再生、動作性IQに関しては統計学的有意差を認めた。これは、元来重症な者では認知機能障害が強く、治療に多剤・大量の薬物を要したことによる可能性が第1に考えられるが、多剤/大量の薬物によって認知機能が低下している可能性もあろう。周知のようにわが国では、諸外国と比較して多剤・大量療法が突出しており、それが認知機能に影響を与えている可能性がある。

それでは、このような認知機能の低下は発症前から存在するのか、それとも発症後に生じるのであろうか。元来IQが低い者が統合失調症を発症しやすいことは、古くから多数の研究によって支持されている<sup>3)</sup>。それでは、発症後のIQは病前のIQと比較して低下するのか？病前のIQデータを得るのは容易ではないが、それを推定する方法が報告されている。すなわち、統合失調症では、以前に覚えた記憶については比較的保たれていることが知られており、漢字で書かれた熟語を読む能力を調べることによっておおよその病前IQを調べることができる。これを利用したテストがNational Adult Reading Test(NART)の日本語版JARTである<sup>4)</sup>。JARTによる病前の推定IQの平均がおおよそ100と推定される統合失調症患者群とJARTの成績をマッチさせた健常者との

表1 統合失調症患者(N=67)の記憶機能・知能指数(平均±標準偏差)とその薬物療法による違い

	全症例 (n=67)	標準的薬物療法 (N=26)	非標準的薬物療法 (N=41)	p 値
ウェクスラー記憶検査				
言語性記憶	81.9±18.3	86.0±19.9	79.2±16.8	0.14
視覚性記憶	83.8±21.0	92.2±20.1	78.4±20.0	<u>0.008</u>
注意・集中力	90.8±14.0	92.3±14.6	89.8±13.7	0.46
遅延再生	80.4±19.8	88.8±20.0	75.1±17.8	<u>0.005</u>
ウェクスラー成人知能検査				
言語性IQ	90.2±16.7	94.4±14.2	87.6±17.8	0.090
動作性IQ	86.8±16.6	92.1±13.9	83.4±17.4	<u>0.036</u>
全検査IQ	87.7±17.0	92.7±13.9	84.4±18.0	0.0502

標準的薬物療法：抗精神病薬の単剤で治療されており、1日の chlorpromazine 換算量<1,000 mg/day。p 値は標準的治療法を受けている群と非標準的治療を受けている群との比較。有意(p<0.05)な値を下線で示す。

(文献2)より引用)

間で、WAIS-Rで測定した現在のIQについて比較すると、統合失調症患者群のIQは平均90以下にまで低下しているのに対し、健常者ではWAIS-Rによる実測IQはJARTによる推定IQとほぼ一致した<sup>9)</sup>。以上から、統合失調症はIQが低い者にリスクが高いことが報告されているだけでなく、発症によってIQが10程度低下することが示唆された。

記憶やIQ以外に実行機能の障害があり、ウイスconsinカード分類テスト(Wisconsin Card Sorting Test; WCST)のようなテストによって、統合失調症の実行機能の障害が明らかとなる。さらに、統合失調症では運動機能の障害も顕著である。筆者らの研究によれば、たとえば五角形の図形を鉛筆でなぞらせる簡単な描画テストでも、統合失調症患者は健常者と比較して2倍程度の時間がかかり、鏡を見ながら描画させると、コントロール群は大多数が描画できるのに対し、統合失調症患者では半数近くがテストを放棄してしまうほどであった<sup>6)</sup>。つまり統合失調症では、運動の器用さ、スピード、視覚-運動協調運動などの機能がかなり低いことになる。なお、不器用などの運動面の障害はIQや記憶の障害とは相関がなく、独立の次元の障害である可能性がある<sup>6)</sup>。

以上のように、記憶、知能、実行機能、運動機能などが広汎に障害されていれば、幻覚・妄想などの陽性症状がおさまっても就労が困難になるのは当然のことであろう。そこで、こうした認知障害を克服するために、その分子病態を解明し、薬物療法などの治療法を開発していくことが課題となる。

## 2 認知障害の分子生物学的研究

### 1. 前頭葉機能低下とドーパミン

統合失調症の認知障害の生物学的基盤は、統合失調症の生物学的基盤そのものに相違なく、多数の研究がある。最もよく知られている有力な仮説は、統合失調症の前頭葉機能低下説(hypofrontality)であろう。すなわち、機能的脳画像でみると、統合失調症患者の前頭前皮質の活動性は健常者と比較して低下しており、前頭葉機能を測定する課題を施行すると、特にその差が顕著になることを示した研究結果は多数得られている。その分子メカニズムとして、前頭前皮質におけるドーパミン受容体の機

能低下が重要な役割を果たすことが示唆されている。代表的な研究結果として、サルの前頭前皮質にドーパミン拮抗薬(D<sub>1</sub>受容体拮抗薬)を注入すると、前頭葉症状の1つであるワーキングメモリの障害が生じたという報告がある<sup>7)</sup>。また、N-methyl-D-aspartate(NMDA)受容体拮抗薬であるフェンシクリジン(phencyclidine; PCP)の慢性投与は、統合失調症様の陽性症状だけでなく、陰性症状や認知障害を引き起こすが、サルにPCPを慢性投与すると、前頭葉機能を測定する行動テストの成績が低下し、背外側前頭前皮質で用いられるドーパミン量が減少するという<sup>8)</sup>。一方、認知障害を改善する可能性が示唆されている非定型抗精神病薬 clozapine をサルに投与すると、背外側前頭前皮質でのドーパミン放出量の増加が観察された<sup>9)</sup>。

### 2. 認知障害をエンドフェノタイプとした分子遺伝学的研究

最近、ヒトを対象として認知障害と遺伝子多型との関連を探る研究が増えている。換言すれば、認知障害を統合失調症のエンドフェノタイプ(中間表現型)としてその分子基盤を探ろうというものである。その火付け役になった研究は、Eganら<sup>10)</sup>による catechol-*o*-methyl transferase(*COMT*)遺伝子のアミノ酸置換を伴う遺伝子多型 Val158Met が、WCSTの成績と関連することを見出した報告である。*COMT* はアドレナリン、ノルアドレナリン、ドーパミンなどを代謝する酵素であり、Val型はMet型と比較して酵素活性が高いことが知られている。彼らは、活性の低いMet型を多くもつほど、WCSTの成績が高く、さらに、ワーキングメモリア課題を施行中の前頭前皮質の活動性をfMRI画像で測ると、Met型を多くもつ者ほど活動性が高まると報告した。これは、Met型をもつことによって、ドーパミン代謝が低下し、それによって前頭前皮質のドーパミンが上昇して前頭葉機能が高まるというメカニズムが考えられ、上述の動物実験の結果と一致する。しかしその後、この結果の追試が多数行われたが、結果は必ずしも一致していない。筆者らの検討でも、WCSTやWAIS-R、WMS-Rなどの認知機能と*COMT*の遺伝子型との間に有意な関連はみられなかった<sup>11)</sup>。しかし、統合失調症患者における脳構造画像において、Met型をもつ患者はVal型のホモ接合体の

患者と比較して、左前帯状回や右中側頭回の体積が増大していた(ただし、背外側前頭前皮質の体積との有意な関連はなかった)。最近、COMTのこの多型と認知機能との関連をみた12の研究(N=1,910)のメタアナリシスが発表された<sup>12)</sup>。それによれば、Met/Met型とVal/Val型とを比較すると、健常者ではMet/Met型のほうがVal/Val型よりWCSTの成績が弱いながらも有意に(p=0.03)良好であったという。しかし、統合失調症患者では有意な関連はみられなかった。なお、追試が増えるにつれて、有意水準が低下しており、今後さらにサンプルが増えることにより関連が否定されるかもしれない。

COMT以外にも認知障害との関連を示す多型は次々に報告されている。特に、統合失調症のリスク遺伝子として有力視されている遺伝子について検証した研究が多い。たとえば、統合失調症のリスク遺伝子として最も有望なもの1つであるDTNBP1に関しては、知能と関連することが報告されている<sup>13)</sup>。Hallら<sup>14)</sup>は、エジンバラハイリスク研究の対象者について、前頭葉および側頭葉賦活化課題を試行中の脳の活動をfMRIにより観察したところ、NRG1遺伝子のSNP8のT/T型(統合失調症リスクを高める遺伝子型)をもつものはC/C型をもつものと比較して、前頭前野内側部と右側頭後頭結合部での活動性低下がみられた。代謝型グルタミン酸受容体の1つであるGRM3遺伝子は、統合失調症のリスクを与える対立遺伝子(A)が前頭葉機能や海馬機能をみるテスト成績の低下と関連していた。さらに、前頭前皮質シナプス活性について、N-acetylaspartate(NAA)を指標としたfMRI画像で評価すると、A/A型では低下しており、死後脳の前頭前皮質では、A/A型のホモ接合体はグリアのグルタミン酸トランスポーターEAAT2のmRNAレベルが低下している、などの所見が得られた<sup>15)</sup>。脳由来神経栄養因子(brain-derived neurotrophic factor; BDNF)遺伝子は、統合失調症患者死後脳で発現が低下しており、統合失調症のリスク遺伝子としても注目されている。そのミスセンス変異Val66Metは、統合失調症とは関連しないという報告が多いものの、ヒトではMet型は記憶機能の低下や海馬の活動性の低下と関連し、細胞レベルでは、Met型は脱分極によって誘発されるBDNF分泌の低下や分泌顆粒への輸送の障害が報告されている<sup>16)</sup>。

以上のように、ヒトにおける分子遺伝学的所見を起点にして、中間表現型としての認知障害と遺伝子多型との関連、画像との関連、死後脳の発現との関連、細胞生物学的機能への影響などを総合的に検討することにより、統合失調症やその認知障害の分子病態の解明が勢力的に行われている。

## ●文献

- 1) Keefe RS, Goldberg TE, Harvey PD, et al : The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia ; reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res* 68 : 283-297, 2004
- 2) Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, et al : Antipsychotic medication and cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res* 86 : 138-146, 2006
- 3) Aylward E, Walker E, Bettes B : Intelligence in schizophrenia ; meta-analysis of the research. *Schizophr Bull* 10 : 430-459, 1984
- 4) 松岡恵子, 金 吉晴, 廣 尚典, 他 : 日本語版 National Adult Reading Test (JART) の作成. *精神医* 44 : 503-511, 2002
- 5) Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, et al : IQ decline and memory impairment in Japanese patients with chronic schizophrenia. *Psychiatry Res* (in printing)
- 6) Midorikawa A, Hashimoto R, Noguchi H, et al : Impairment of motor dexterity in schizophrenia assessed by a novel finger-movement test. *Psychiatry Res* (in printing)
- 7) Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS : The role of D1-dopamine receptor in working memory ; local injections of dopamine antagonists into the prefrontal cortex of rhesus monkeys performing an oculomotor delayed-response task. *J Neurophysiol* 71 : 515-528, 1994
- 8) Jentsch JD, Redmond DE Jr, Elsworth JD, et al : Enduring cognitive deficits and cortical dopamine dysfunction in monkeys after long-term administration of phenylclidine. *Science* 277 : 953-955, 1997
- 9) Youngren KD, Inglis FM, Pivrotto PJ, et al : Clozapine preferentially increases dopamine release in the rhesus monkey prefrontal cortex compared with the caudate nucleus. *Neuropsychopharmacology* 20 : 403-412, 1999
- 10) Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, et al : Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98 : 6917-6922, 2001
- 11) Ohnishi T, Hashimoto R, Mori T, et al : The association between the Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyl transferase gene and morphological abnormalities of the brain in chronic schizophrenia. *Brain* 129 (Pt 2) : 399-410, 2006
- 12) Barnett JH, Jones PB, Robbins TW, et al : Effects of the catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on executive function ; a meta-analysis of the

- 
- Wisconsin Card Sort Test in schizophrenia and healthy controls. *Mol Psychiatry* 12 : 502-509, 2007
- 13) Burdick KE, Lencz T, Funke B, et al : Genetic variation in DTNBP 1 influences general cognitive ability. *Hum Mol Genet* 15 : 1563-1568, 2006
- 14) Hall J, Whalley HC, Job DE, et al : A neuregulin 1 variant associated with abnormal cortical function and psychotic symptoms. *Nature Neurosci* 9 : 1477-1478, 2006
- 15) Egan MF, Straub RE, Goldberg TE, et al : Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 : 12604-12609, 2004
- 16) Egan MF, Kojima M, Callicott JH, et al : The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 112 : 257-269, 2003