

IV. 研究成果の刊行物・別刷

脳と心

—分子生物学は精神疾患を解明するか—

糸川昌成

Abstract

Schizophrenia is severe mental disorder. A genetic study is thought to be effective to reveal pathophysiology of schizophrenia since genetic factors are involved in developing the disease. Molecular biology has been performed to detect etiology of the mental illness. However, genetic studies have not found a causative mutation from patients with schizophrenia because the psychotic illness is large heterogeneous syndrome, not homogeueous disease. Mind is depending upon central nervous systems but is not equal to the brain. We need to study on not only the brain but also the mind.

1 はじめに

人はなぜ精神を病むのか。これは、意外に難解な問いである。すくなくとも、26年前、精神科医として初めて患者を診たころは、案外すぐに答えが見つかるような気がしていた。ところが、分子生物学者として26年、この問いに答えようと挑み続けるうちに、これは容易ではないかもしれないと思えてきた。

分子生物学とは、分子レベルから生命現象を解明しようとする学問である。生命科学の様々な技術革新が分子生物学を実験科学として発展させたが、制限酵素 (restriction enzyme) が1968年にHamilton Othanel Smith (米国) によって発見されたのが、その始まりだったように思う。制限酵素とは、ウィルス遺伝子の特徴的な配列を認識してDNAを切断する酵素であり、細菌などから発見された。細菌は、侵入してきたウィルスのDNAを制限酵素を用いて切断することにより感染を防いでいる。その後、数十種類の制限酵

素が発見され、分子生物学ではこれらを用いて自由に遺伝子を切り貼りして様々な研究を可能としてきた。切り貼りしたDNAを培養細胞へ導入し、思い通りにデザインした神経蛋白を発現させ実験できる。たとえば、精神病患者の神経系で多く見られる遺伝子配列を使って、デザインされた神経蛋白を培養細胞へ発現させる。これを、健常者に見られるDNA配列を導入して発現させた神経蛋白と比較することによって、精神を病んだヒトの脳で起きている病態が再現できる。こうした実験を26年続けながら、人はなぜ精神を病むのかという問いの答えを探してきた。そして、ようやく最近になって、問いそのものがはらむ矛盾に気づき始めた。本稿では、その矛盾がどのようなものであり、どのように対処すれば解決できるのか考察する。

2 精神疾患の解明にむけて

2.1 統合失調症

統合失調症は、気分障害（大うつ病、双極性気分障害）とならぶ二大精神疾患のひとつである。思春期から青年期にかけて発症し、慢性に経過する。急性期には、誰もいないのに自分の悪口や噂話をする声が聞こえる（幻聴）。現実にはありえない事実を信じて、いかに現実との矛盾点を指摘しても確信が揺らぐことがない（妄想）。たとえば、「歌舞伎座と警察が操作して自分の魂を飛ばしている」「アパートの隣人が、わざと水道の水を大きな音で流し、ドアを勢いよく閉めて、自分へ嫌がらせをしている」など、日常臨床でよく遭遇する妄想である。

2.2 統合失調症の遺伝子研究

双生児研究や養子研究から、統合失調症には遺伝要因が関与することが指摘されてきた。そこで、患者のDNAを研究すれば、原因が解明できると期待された。1989年、米国のDavid K. Grandyらによって、ドーパミンD2受容体の遺伝子配列が解明されると¹、統合失調症は遺伝子研究の幕開けを迎えた。ちょうど、神経内科がゲノム時代に突入して次々と原因遺伝子を発見していたころである。精神疾患も同じような成果を夢見て、精神医学者たちも遺伝子研究に殺到した。

2.3 抗精神病薬の歴史とドーパミンD2受容体

D2受容体遺伝子の配列が分かると、どうして、統合失調症の遺伝子研究が始まったのか。それには、精神疾患における治療薬の歴史が関わってい

る。神経終末から放出されたドーパミンが、下流にある神経細胞膜上の受容体と結合すると神経細胞が興奮しシグナルを伝達する。これが、我々が何かを始めようと思った瞬間や、心地よいと感じたときに脳で起きている現象である。

ドーパミン受容体は、遺伝子の違いと受容体の薬理的性質などから5種類に分類される(D1~D5受容体)。ChlorpromazineやHaloperidolなど抗精神病薬は、ドーパミンD2受容体に結合してドーパミンが受容体にアクセスできないようにする(競合・拮抗阻害)。まるで、玉入れ競争で、赤玉を籠へ投げている横から青玉を投げて邪魔をするような具合である。Chlorpromazineが、フランスの外科医Henri Laboritによって偶然発見されたのは1952年のことである²。当時、統合失調症の症状を抑えるには、身体負荷の強い強制治療しかなかった時代だった。たとえば、こめかみに100ボルトの交流電流を5秒間通電して全身けいれんを誘発したり、インシュリンを大量に注射して昏睡状態に陥らせるなどが、当時の精神科入院施設ではルーチンに行われていた。精神科医療と無縁の人が聴いたら、ずいぶん荒っぽい治療だと感じるだろう。だからこそ、Chlorpromazineの抗精神病作用が発見されると、またたく間に世界中に広まったのだ。しかし、なぜ抗精神病薬が幻聴や妄想を消し去るのか、1970年代まで分からなかったのである。

2.4 抗精神病薬の作用部位としてのドーパミンD2受容体

どうやら、神経細胞の受容体が抗精神病薬の作用部位らしいと分かったのは1975年のことである。カナダのPhilip Seemanの発表がきっかけだった。Seemanらの研究によると、抗精神病薬が幻覚を消すのに必要な投薬量(力価)と、抗精神病薬とドーパミンD2受容体の結合力(受容体親和性)が相関した³(図1)。たとえば、Haloperidolは1日に3~6mg投与すると幻聴や妄想が消失する。ところが、Chlorpromazineが抗精神病効果を発揮するには、1日に50~450mgも投与する必要がある。Seemanは、HaloperidolがChlorpromazineより10倍ドーパミンD2受容体と結合しやすいことに着目した。つまり、Chlorpromazineは受容体と結合する力がHaloperidolの10分の1しかないので、ドーパミンと競合し打ち勝って受容体を遮断するには、Haloperidolの10倍量の服用が必要なることを示したのである。たとえば、同じ濃さの水割りを造るのに、ウォッカのほうがウィスキーより少量で足りるような具合である。

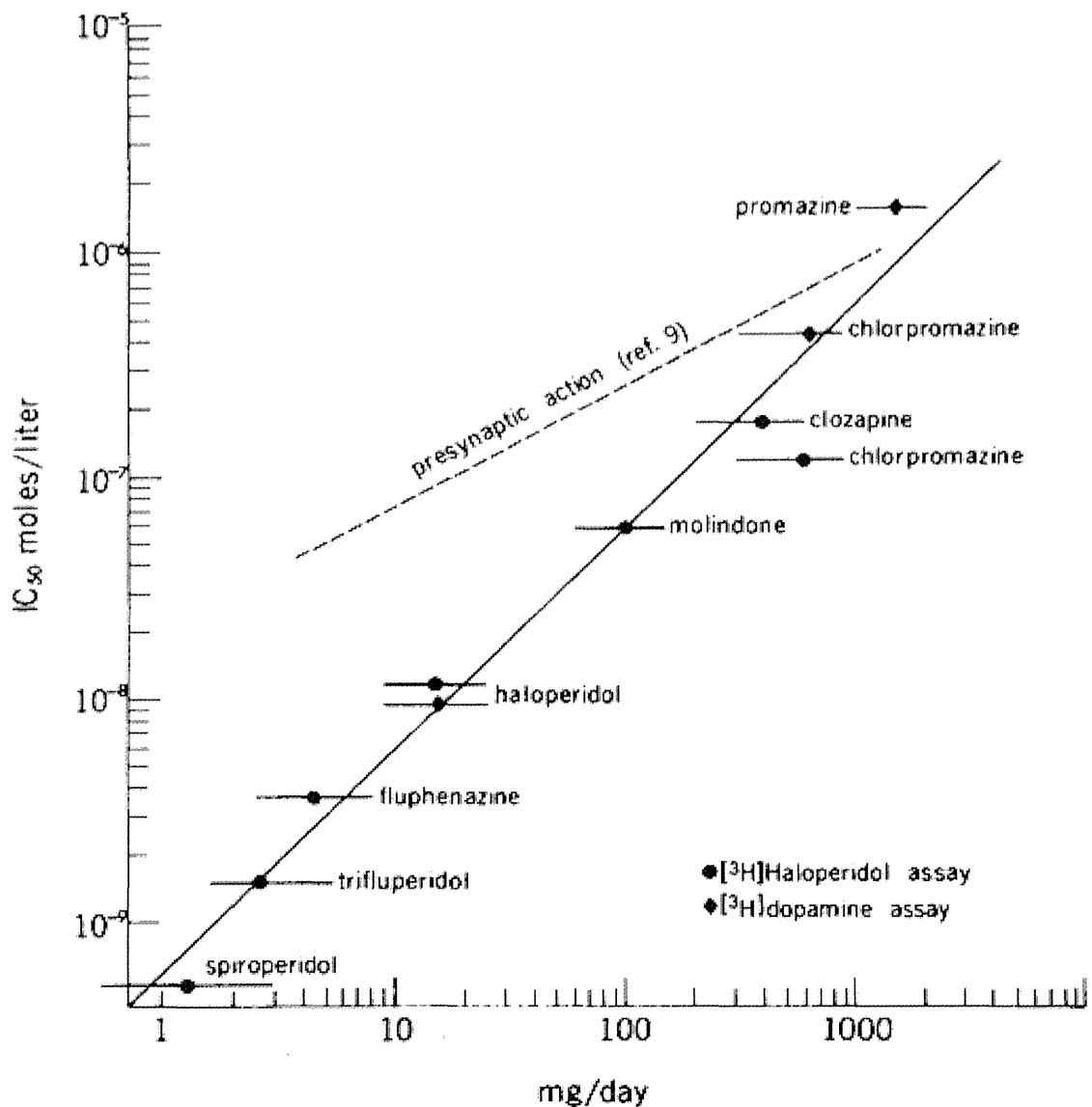


図1 ドーパミンD2 受容体親和性と抗精神病薬の1日至適投与量

縦軸はD2 受容体と抗精神病薬の親和性 (IC₅₀), 横軸は抗精神病薬の1日投与量 (mg/日) を示している。両者は正の相関関係を示した。文献 (3) より引用。

2.5 ドーパミン過剰仮説とD2 受容体の遺伝子変異

Seemanの発見をきっかけに、統合失調症ではドーパミン神経のシグナルが強まっているために、幻聴や妄想が発生するという病態仮説が提案された(ドーパミン過剰仮説)。つまり、抗精神病薬が受容体を遮断する(ドーパミンと受容体を奪いあう)と幻聴や妄想が鎮まるのなら、ドーパミン神経の興奮(受容体からのシグナル)が健常者より強まっているのではないかと推定

したのだ。GrandyのD2受容体遺伝子の配列決定を受けて、統合失調症の原因解明が遺伝子研究の時代に突入したのは、このドーパミン仮説があったからである。すなわち、患者の受容体では健常者では見られないような遺伝子配列の違いがあって、そのためにシグナルが強まっていると仮定されたのだ。

Itokawaらは、統合失調症患者50例のドーパミンD2受容体の遺伝子配列を解析し、11例から遺伝子配列の変化(多型)を発見した⁴。ドーパミンD2受容体は、443個のアミノ酸が連なっている。11例では遺伝子配列が変化した結果、311番目のアミノ酸(セリン)が別のアミノ酸(システイン)に置換していた。Arinamiらは、156例の統合失調症と300例の健常対照者で311番目がシステインに置換している頻度を調べ、統計学的に有意に患者でシステインを持つ個体が多いことを見出した⁵。

はたして、遺伝子の配列が変わると、受容体のシグナルが本当に強まっているのか。Itokawaらは、培養細胞(Chinese Hamster Ovary: CHO細胞)に加工したDNAを導入し、健常者でみられた311番目がセリンにデザインされたD2受容体を発現させた。さらに、患者でみられる311番目がシステインのD2受容体を発現させたCHO細胞を作製し、セリン型とシステイン型受容体の機能を解析した。その結果、セリンがシステインに変化することで、受容体のシグナルのスイッチがオフになりにくくなることを突き止めた(受容体細胞内移行の低下)⁶。ちょうど、ブレーカーの切れにくい電気系が、漏電しやすいのと似ている。すなわち、セリンがシステインに変化すると受容体はシグナルをオンのままにするため、ドーパミンシグナルの過剰が生じるから統合失調症のリスクが上昇したと解釈したのである。

2.6 低いオッズ比

その後、患者と健常者でシステインに変化した人数を比較した33編の追試が報告され、4つのメタ解析(33の論文の結果を足し合わせ、リスクの有無に決着をつけた)が、4つともセリンがシステインに変化すると統合失調症のリスクにつながると結論付けた。ただし、メタ解析で算出されたオッズ比は1.3しかなかったのである。たとえば、統合失調症の有病率はおよそ1.0%である。すなわち、通行人を100人連れてくると、そのうち1人は統合失調症の経験者ということになる。オッズ比1.3とは、セリンがシステインに変化した人ばかりを100人連れてくると、そのうち1.3人が統合失調症の経験者という意味になる。これでは、遺伝的なリスクは両者の違い0.3でしかない。これで、本当に原因が解明できたと言えるのだろうか。

2011年までに1008種類の遺伝子で8788個の遺伝子の変化 (polymorphism; 多型) が検討され287のメタ解析が終了した。実は、ほぼ全てのメタ解析でオッズ比は1.5前後しかなかったのである⁷。なぜ、低いオッズ比の遺伝子変化しか同定できないのか。その理由を分子生物学者たちは、個別の遺伝子を順次検討していることが原因と考えた。つまり、ドーパミンD2受容体の次にD3受容体、その次にセロトニン受容体というように、候補遺伝子を個別に検討しているため、「真の遺伝子」を見落としていると考えたのである。

2.7 全ゲノム解析

そこで、全ゲノム解析 (GWAS: Genome-Wide Association Study) が考案された。GWASとは、全ての遺伝子上にある変化を50万ヶ所調べ上げる研究である。プラスチック基板上に高密度に遺伝子配列を固定したDNAチップ (マイクロアレイ) が開発され、被験者のDNAを1滴加えるだけで50万ヶ所を蛍光や電流で検出できる技術革新がGWASを可能としたのだ。分子生物学者たちは、これなら「真の遺伝子」を見落とすことなく見つけれられるだろうと期待した。人海戦術で探し物が見つからないなら、衛星写真に撮った画像からスーパーコンピュータで見つけようとするようなものである。

統合失調症で初めてのGWASは、Stefanssonらによって2008年にNatureに発表された⁸。Stefanssonらは、統合失調症1,433例と健常対照者33,250例を用いて50万ヶ所の遺伝子変化を検討した。ここで疾患と関連した遺伝子を再現できるか確認するために、別の患者3,285例と対症7,951例を用いて念を押した。それ以降、万の単位の被験者を用いて50万の遺伝子を調べるGWASが20件以上報告された。ところが、統合失調症と関連が同定された遺伝子変化のオッズ比は、これでも1.5前後ばかりだったのだ。分子生物学者たちは、首をひねるばかりだったのである。

3 統合失調症がなぜ解明できないのか

3.1 疾患 (種) と症候群 (類型)

分子生物学では、らちがあきそうにないので、少し精神医学の古典を振り返りたい。ハイデルベルグ学派と呼ばれるドイツ精神病理学の泰斗には、Karl JaspersとKurt Schneiderがいる。古茶と針間は、JaspersとSchneiderによる精神病理の階層原則 (Hierarchieregel) から、精神障害の分類原則について論じた⁹。古茶らは、精神障害には病気と病気でないものがあるとした。病気 (疾患) とは、脳の異常に原因があるものである。たとえば、失恋

や失業で憂うつなだけでは、脳に異常がある（疾患）とは言えない。時間が経過すること、友人がなぐさめてくれ、あるいは新しい恋人が見つかることで自然と憂うつは消失する。すなわち、体験（失恋）と症状（憂うつ）の間に、因と果の関係が成立している。一方、失恋がきっかけで生じた抑うつ状態であっても、十分な時間が経過したにも関わらず全く改善がない、新しい恋人が出現しても一向に重篤さが軽減しない場合、体験と症状の間に因と果の関係が成立しないと判断する。Jaspersは、こうした状態を「生活発展の意味連続性の切断」と呼び、失恋から現在の抑うつを発生的に「了解不能」とし、これを疾患の特徴と定義した。

Jaspersの定義を分子生物学的に翻訳すると、以下のように言い換えられるだろう。失恋で生じる「疾患ではない」抑うつは、コンピューターが失恋という入力に対して抑うつという正常な出力をしており、プログラムの誤作動とは考えられない。一方、何か月たっても一向に改善を見せない抑うつ状態は、コンピューターウィルスに感染してプログラムが書き換えられてしまったパソコンのように、自立的に誤作動を連続している状態である。プログラムとは脳に置き換えれば神経回路網であり、神経回路には可塑性があるので抗うつ薬などで治療が可能となる。

3.2 症候群としてのAIDS

古茶らは、疾患には原因が明らかなものと（種）、明らかとなっていないもの（類型）をあげ、後者が症候群と呼ばれることを指摘している。症候群とは、複数の症状が同時に出現する経験的事実から、それらをひとまとまりとする約束事である。たとえば、1981年にアメリカで男性同性愛者にカリニ肺炎を伴う免疫低下が報告され、後天性免疫不全症候群（AIDS）と名付けられた。やがて、女性や血友病患者でも同様の症状が報告され、カポジ肉腫なども発見される。このように、症候群は定義によって対象が変動する。男性同性愛者であったかと思うと女性であったり、カリニ肺炎が報告されたかと思うとカポジ肉腫であったりする。決着は、1983年についた。パスツール研究所のLuc MontagnieとFrançoise Barré-Sinoussiらによって、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）が発見されたからだ¹⁰。この発見を境に、症候群（類型）がHIV感染症という疾患（種）に変化したのである。疾患（種）とは原因から結果が生じる均一な集合である。あくまで、HIV陽性であるか否かが問われ、男性同性愛者であるか、カリニ肺炎の有無はどちらでも構わなくなる。治療は当然、HIVに対する抗ウイルス薬の投与となる。AIDSはHIV感染症（種）となることで症候群への対症療法ではなく、原因を標的とした根治療法が可

能となったのである。

3.3 症候群としての統合失調症

古茶らの定義にしたがうと、統合失調症は症候群（類型）であって疾患（種）ではないことになる。だから、AIDSを定義する基準が男性同性愛者であったり女性であったりと変動したように、統合失調症もKraepelin, Bleuler, Schneiderと定義によって対象となる症例が変化したのである。当然、HIVに該当するものは発見されていない。とすれば、被験者を操作的診断によって万単位で拡大することは、オッズ比の高い遺伝子を同定することにつながるのではないだろうか。複数の疾患が内包される症候群から、同じ原因の疾患だけを抽出できれば大きなオッズ比の遺伝子が見つかるかもしれない。少なくとも、様々な原因の疾患を混在させたままサンプルを拡大すれば、異なる原因がお互いに打ち消しあって小さなオッズ比の遺伝子しか同定できないのではないか。

そこで、プロトタイプとなる重篤な生物学的原因を持った症例を深く掘り下げる研究を着想した。その症例から重篤な病態を同定し、それを弱めた形で持つ一般症例まで敷衍すれば、比較的均一で小さな集団が疾患として立ち現われるだろう。では、どうやってプロトタイプを発見したらよいただろうか。

古茶と針間は、Jaspers-Schneiderの階層原則を4つの層にまとめた(図2)⁹。上述した失恋の憂うつは、第1層に該当する。脳腫瘍で生じた幻視や、リウマチ性疾患で生じたうつ状態は第4層に当てはまる。脳腫瘍という明確な生物学的原因がある疾患では、腫瘍を取り除けば幻視は消失する。そして、第1層と第4層のあいだに内因性精神障害を置き、第1層に近い第2層に気分障害を配置し、気分障害以外の全ての内因性障害に統合失調症を定義した。

	層の名称		症候群・疾患	生物学的原因
第1層	心因性精神障害	神経症など	症候群・疾患でない	なし
第2層	内因性精神障害	気分障害	症候群 (疾患が内包される)	想定される
第3層		統合失調症		
第4層	外因性精神障害	脳腫瘍など	疾患	あり

図2 Jaspers-Schneiderの階層分類

正常に最も近い第1層から最も遠い第4層まで階層化の原則を示している。深い層の病態が浅い層の症状を示すことがあるが、その逆はない。正確には第1層は「心のあり方の偏り」と表現され、心因性障害のほかに、知的障害、パーソナリティ障害を含む。文献(9)より筆者が改変して引用。

すなわち、統合失調症は除外的に規定される巨大な症候群なのである。そこで、限りなく第4層に近い第3層、あるいは第2層から限りなく遠い第3層を探ることで、より生物学的原因の大きい統合失調症をプロトタイプとして発見できると見込んだ。

3.4 カルボニルストレス

Araiらは、統合失調症の多発家系の発端症例から、カルボニルストレスの解毒酵素であるGlyoxalase 1に酵素活性を半減させる遺伝子変異を同定した。糖がタンパク質や脂質と結合する現象は糖化と呼ばれる。カルボニルストレスとは、糖化現象が不可逆な過程まで進行したときに生ずる終末糖化産物 (AGEs: Advanced Glycation End-products) が蓄積した状態を指す。糖尿病性合併症の増悪要因や動脈硬化の促進因子として、カルボニルストレスは内科領域で盛んに研究されていたが、精神科では初めての着想だった。当該症例では血漿AGEsが健常者の4倍レベルまで蓄積しており、AGEsの解毒作用を持つビタミンB₆が正常値の20%以下まで枯渇していた。

次に、一般症例を調べたところ、Glyoxalase 1の111番目のアミノ酸 (グルタミン酸) が別のアミノ酸 (アラニン) に置換している症例が同定された。アラニンの症例ではGlyoxalase 1の活性が20%低下しAGEsが軽度に上昇していることが判明した。この、活性が低下した一般症例の存在から、カルボニルストレスが一般症例にも敷衍できると考えられた。そこで、45例の統合失調症と61例の健常対照を調べ、統合失調症で有意にAGEsが上昇し、ビタミンB₆が低下していることが見出された (図3)¹¹。AGEs蓄積による統合失調症のオッズ比は25.8、ビタミンB₆低下によるオッズ比は10.5と算出された。ようやく、カルボニルストレスという比較的均一な小集団で、1.5を超えるオッズ比が観測できたのである。

次に、Itokawaらは、カルボニルストレスの解毒作用をもつ活性型ビタミンB₆ (pyridoxamine) を用いて医師主導治験を行った。10例を対象とした探索的試験ではあるが、AGEsの低下と臨床症状の改善を示した被験者を認めた。

3.5 症候群ではなく疾患としての統合失調症研究

健常者のAGEsの平均値+2SDをカットオフ値 (55.2ng/mL) と設定すると、統合失調症の46.7%がAGEs蓄積陽性となる。ただし、AGEsが130ng/mLを上回る重篤例は全体の6.7%に過ぎなかった。

SRLの基準では男性6ng/mL、女性4ng/mLを下回るとビタミンB₆低下とな

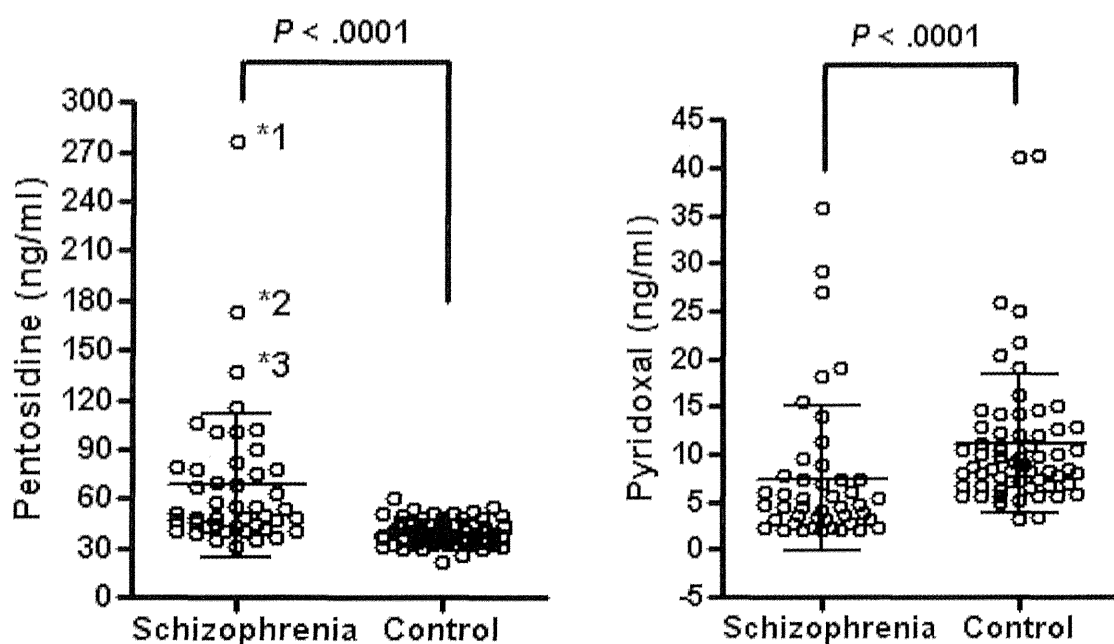


図3 統合失調症と健常対照における血中AGEsとビタミンB₆濃度

PentosidineはAGEsのひとつ。PyridoxalはビタミンB₆の化学名。Pyridoxamineがカルボニルストレスの解毒作用を持っているが国内では未承認のため、承認申請のため医師主導治験が実施された。文献(11)より引用。

るが、症例全体の実に57.7%でビタミンB₆が低下していた。ただ、男女とも3ng/mLを下回る厳しいビタミンB₆枯渇は24.4%にとどまった。

ここで、AGEs蓄積とビタミンB₆低下が併存したのは16.7%だった。さらに顕著な異常、すなわちAGEsが130ng/mLを超え、同時にビタミンB₆が3ng/mLを下回ったのは6%しかいなかった。

実は、多発家系の発端第1症例が、この6%に含まれていたのである。すなわち、多発家系という第4層に近い第3層の症例を標的にしたことで、Glyoxalase 1の活性を50%低下させる稀な遺伝子変異を同定でき、顕著なAGEs蓄積とビタミンB₆低下を見出すことが出来たのである。そして、20%活性低下する111番目がアラニンに置換した症例の同定を経て一般症例まで敷衍したことで、16.7%にカルボニルストレスという比較的均一な病態をもった疾患を見出すことができたと考える。Araiらの発見は、統合失調症を症候群のまま解析しないで、疾患として解明に挑んだ初めての試みと言える。HIV陽性が疾患を定義し治療がHIVの抗ウイルス剤だったように、カルボニルストレス陽性を標的にpyridoxamineの医師主導治験を実施できたのも

疾患研究の成果と考える。

4 還元主義としての脳の解明

4.1 脳と心は同じか

気持ちよく目覚め、張り合いを持って仕事に励み、帰宅して家族と夕げの団欒を囲む時、幸福だなと感じるのは心である。翌朝、この幸福を感じていた本人が、脳炎に罹患し痙攣発作を生じてICUに入院したとする。わずか半日前に幸福だった人物が、もはや幸福を感じるができなくなった。脳に炎症を生じると、幸福が感じられなくなると言う点を顧みると、心は脳に依存していると言えるかもしれない。では、心は脳と同じなのだろうか。

Frank Jacksonが色のジレンマという思考実験を述べている¹²。「メアリーは色彩の科学者である。彼女は、光と色のスペクトルについての理解、色彩知覚に関わる神経路と神経生物学の知識は全て知っている。しかし、彼女にはひとつだけ問題があった。彼女は白黒の部屋にいた。彼女は一度もその部屋を出たことがなく、色のついたものを一度も見たことがなかった¹³。」Jacksonは、視覚神経系で生じている生物学的現象と、色を視るという体験が完全に同一ではないことを提示しようとした。

4.2 聞こえるという体験は聴覚伝導経路と同じか

Jacksonの色のジレンマが少し理解しにくいので、別の思考実験を考えてみたい。モーツアルトの弦楽四重奏を聴いて、美しい音色にうっとりと感じるのは心である。美しい音色を知覚する体験は、弦楽器の振動が空気を介して鼓膜を振動させる現象に始まる。鼓膜の振動は耳小骨に伝わり、耳小骨の振動は内耳の蝸牛のリンパ液を震わせ、それが電気信号に変換されて大脳の聴覚皮質へ到達して知覚は完了する。すなわち、バイオリンの振動が、気体 → 固体 → 液体 → 電気信号へと変換され脳の奥へと伝えられる。美しい音色を聴くという体験は、鼓膜から耳小骨を経て大脳皮質まで至る聴覚経路のどれかひとつでも欠けたら失敗する点で、聴覚神経経路に依存する。では、美しい音色を聴くという体験が、聴覚神経経路と同じであると言ってしまってよいのだろうか。

そこで、先天的に耳小骨を欠損した聾啞者の男性を想像してみたい。生まれてから一度も音を聞いたことがない彼に、手術で人工耳小骨を埋め込んだとしよう。術後、初めてモーツアルトの弦楽四重奏を聴いてもらう。私たちがモーツアルトを聴いているとき聴覚伝導経路で生じている生理学的現

象と全く同じことが、生まれてから一度も音を聞いたことがない彼の聴覚伝導経路でも再現されている。はたして、私たちと彼とのあいだで、美しい音色を聴いている体験が同じだろうか。美しい音色を聴くという体験が、聴覚伝導経路を神経インパルスが走る以上の何かであることを直感的に理解しないだろうか。それならば、痛みを感じることはどうだろう。痛みの体験が痛覚伝導経路以上の何かであると感じられるなら、もっと複雑な神経連絡を介する恋愛をすること、憂うつになることも、神経活動に「依存する」が「同じ」でないと言えないだろうか。そして、統合失調症も脳で起きる神経活動の障害という病態に依存するが同じでないとは言えないだろうか。

4.3 生活臨床

統合失調症の治療を脳病態から行うのではなく、生活者として支える医療の実践が生活臨床である。生活臨床とは、群馬大学精神科で始められた統合失調症の治療技法だ。患者を地域の中で適応させるために、患者の性格特性を分類し、生活環境を調整することで患者の回復を達成させる。

ある40代の男性統合失調症症例の生活臨床を用いた介入を紹介したい。彼は、正月のたびに再発して入院治療が必要となっていた¹⁴。生活臨床に基づき、男性の生活環境を検討した。男性は20代で発症し大学を中退して就労できないまま、年老いた両親と同居していることが分かった。男性には10歳違いの弟がいた。弟は最近結婚し、子供が生まれていた。正月になると、弟夫婦は子供を連れて両親のもとを訪ねていた。すると、長男が普段見たことがないほど両親が明るい笑顔を見せ、弟夫婦を歓迎し、お年玉を孫にあげていた。これを見た長男は、再発して入院してきていたのである。

生活臨床に基づき、弟夫婦へ次のことが告げられた。この次の正月に両親のもとを訪ねたら、是非次のことを兄に述べてほしい。お兄さんが年老いた両親と同居してくださっているおかげで、私たち弟夫婦は安心して自分たちの暮らし送ることができています。お兄さん、どうもありがとうございますと。次に、年老いた両親に生活臨床から次のことが伝えられた。正月に弟夫婦が来られたら、お年玉は長男の頭越しに孫に渡さずに、まず兄に渡して本家の名代として弟夫婦へ兄から渡させてくださいと。生活臨床的介入後、この40代の男性は二度と再発していない。

4.4 統合失調症は脳病態と同じか

もし、統合失調症が脳の病態と完全に同じであるなら、この40代の男性に正月が近づくたびに抗精神病薬を増量するという治療法が発想されるに違

いない。実際、海外では再発チェックリストが作成されており、チェック項目が一定数以上を上回ったら、自動的に抗精神病薬を増量または入院が準備されるという研究が行われている¹⁵。はたして、当事者はこのように脳の病気として処理されることで、本当に回復するだろうか。薬物療法偏重主義と批判される精神科臨床と生物学一辺倒と反省される精神医学は、互いに似通った還元主義的発想から派生している。たとえば、ある患者が外来でイライラすると訴えた時、脳の病態がイライラさせていると考えるなら、焦燥感や易怒性に効果のある向精神薬を処方することになる。しかし、生活臨床で考えるなら、どうしてイライラしたのか聞くであろう。母と喧嘩しましたと答えたら、お母さんとの仲直りについて考えましょうかと提案するだろう。

4.5 第4層疾患としてのアルツハイマー病

物質レベルでは、統合失調症よりはるかに解明が進んだ脳病態にアルツハイマー病がある。いわゆる、Jaspers-Schneiderの分類による第4層の疾患である。アルツハイマー病の中心的な症状は、記憶力・認知能力の低下である。

Donepezilは、臨床試験で記憶力、言葉の思いだし、図の描画、物の同定といったテストで有意な改善が認められているアルツハイマー病治療薬である。ところが、イギリスで行われた臨床試験では意外な結果が導かれた。地域で生活するアルツハイマー病患者565例を対象に、Donepezilの二重盲検試験が実施された¹⁶。結果判定は、症状の進行によって地域生活ができなくなって入所するまでの期間が長いほうを有効とした。この臨床試験では、Donepezilのほうがプラセボより有意に認知能力テストではすぐれていたのに、地域生活ができなくなって入所するまでの期間、日常生活の低下、異常行動の出現では差が認められなかったのである。アルツハイマー病は、認知機能が進行性に低下する脳の疾患であることは間違いない。しかし、Donepezilの投与によって認知機能の進行が抑えられことが、高齢者が地域で生きるという体験が達成されることと同じではなかったのだ。なぜ、脳病態を改善させたのに、患者の生活は改善しなかったのだろうか。

その答えが、東京都と沖縄県佐敷村で同じ時期に行われた高齢者調査からわかるかもしれない。調査では、両地域とも高齢者の4%に認知症が認められた。これら認知症の高齢者において、東京都では過半数に夜間せん妄、幻覚・妄想など異常精神症状が認められたが、佐敷村では708人中、統合失調を合併していた1例にしか認められなかった¹⁷。なぜ、同じ認知症でも、東京都では半数が問題行動を呈し、佐敷村ではほとんど呈しなかったのか。実は、佐敷村では高齢者を敬い、老人をあたたくもてなすような人間関係が

残っていたのである。つまり、認知症の高齢者に生じやすい不安が起こらないことを保証するような人間関係が、老人に問題行動を起こすことなく地域で生活することを可能にしていたと指摘されている¹⁸。

5 さいごに

人はなぜ精神を病むのか。26年前、精神科医として患者を初めて診たころ、ドーパミンD2受容体の遺伝子配列が解明された。意外と早く答えが見つかると思えたのは、そのせいだったかもしれない。当時、人は部品の集合体であり、不具合の生じた部品は薬で直すか、直らなければ交換（臓器移植）すればいいと発想していたような気がする。この発想からは、アルツハイマー病の認知機能低下をDonepezilによって遅らせても、地域での生活が維持できなかった臨床試験の矛盾が説明できない。統合失調症の幻覚と妄想を完全に消すことができる薬剤が開発されることが、この病を経験した若者が健やかに地域で回復することと同じでないことは生活臨床が実証している。

人は部分に還元できない全体として、互いの関わり合いの中で生きている。その関わりが文脈を失うとき、人は精神を病むことがある。統合失調症は、Jaspers-Schneiderの第1層のように、友人の温かいもてなしだけでは治らない。しかし、第4層のように病変を取り除くような処置だけでも治らない。つまり、極端な反精神医学でもなく行き過ぎた生物学でもない地点に、当事者の健やかな回復が実現するのである。

謝辞

本研究はJSPS科研費(24300293)「精神医学の科学哲学」による助成を受けたものです。

文献

1. Grandy DK, Litt M, Allen L, Bunzow JR, Marchionni M, Makam H, Reed L, Magenis RE, Civelli O. The human dopamine D2 receptor gene is located on chromosome 11 at q22-q23 and identifies a TaqI RFLP. *Am J Hum Genet.* 45: 778-785. 1989.
2. Laborit H, Huguenard P, Alluaume R. Un nouveau stabilisateur végétatif (le 4560 RP) *La Presse Médicale.*; 60: 206-208, 1952.
3. Seeman P, Chau-Wong M, Tedesco J, Wong K. Brain receptors for antipsychotic drugs and dopamine: direct binding assays. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 72: 4376-

4380. 1975.
4. Itokawa M, Arinami T, Futamura N, Hamaguchi H, Toru M. A structural polymorphism of human dopamine D2 receptor, D2(Ser311-->Cys). *Biochem Biophys Res Commun.* 196: 1369-1375. 1993.
 5. Arinami T, Itokawa M, Enguchi H, Tagaya H, Yano S, Shimizu H, Hamaguchi H, Toru M. Association of dopamine D2 receptor molecular variant with schizophrenia. *Lancet.* 343: 703-704. 1994.
 6. Itokawa M, Toru M, Ito K, Tsuga H, Kameyama K, Haga T, Arinami T, Hamaguchi H. Sequestration of the short and long isoforms of dopamine D2 receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *Mol Pharmacol.* 49: 560-566, 1996.
 7. SZGene (SchizophreniaGene) Field Synopsis of Genetic Association Studies in SZ. <http://www.szgene.org/>
 8. Stefansson H, Rujescu D, Cichon S, Pietiläinen OP, Ingason A, Steinberg S, Fossdal R, Sigurdsson E, Sigmundsson T, Buizer-Voskamp JE, Hansen T, Jakobsen KD, Muglia P, Francks C, Matthews PM, Gylfason A, Halldorsson BV, Gudbjartsson D, Thorgeirsson TE, Sigurdsson A, Jonasdottir A, Jonasdottir A, Bjornsson A, Mattiasdottir S, Blondal T, Haraldsson M, Magnusdottir BB, Giegling I, Möller HJ, Hartmann A, Shianna KV, Ge D, Need AC, Crombie C, Fraser G, Walker N, Lonnqvist J, Suvisaari J, Tuulio-Henriksson A, Paunio T, Touloupoulou T, Bramon E, Di Forti M, Murray R, Ruggeri M, Vassos E, Tosato S, Walshe M, Li T, Vasilescu C, Mühleisen TW, Wang AG, Ullum H, Djurovic S, Melle I, Olesen J, Kiemeny LA, Franke B; GROUP, Sabatti C, Freimer NB, Gulcher JR, Thorsteinsdottir U, Kong A, Andreassen OA, Ophoff RA, Georgi A, Rietschel M, Werge T, Petursson H, Goldstein DB, Nöthen MM, Peltonen L, Collier DA, St Clair D, Stefansson K. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature.* 455: 232-236, 2008.
 9. 古茶大樹, 針間博彦 病の「種」と「類型」, 「階層原則, 臨床精神病理 31: 7-17, 2010.
 10. Barre-Sinoussi, F., Chermann, J.C., Rey, F., Nugeyre, M.T., Chamaret, S., Gruest, J., Dauguet, C., Axler-Blin, C., Vezinet-Brun, F., Rouzioux, C., Rozenbaum, W., Montagnier, L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 220: 868-871, 1983.
 11. Arai M, Yuzawa H, Nohara I, Ohnishi T, Obata N, Iwayama Y, Haga S, Toyota T, Ujike H, Arai M, Ichikawa T, Nishida A, Tanaka Y, Furukawa A, Aikawa Y, Kuroda O, Niizato K, Izawa R, Nakamura K, Mori N, Matsuzawa D, Hashimoto K, Iyo M, Sora I, Matsushita M, Okazaki Y, Yoshikawa T, Miyata T, Itokawa M. Enhanced carbonyl stress in a subpopulation of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 67: 589-597, 2010.
 12. Jackson F, Epiphenomenal qualia. *Philosophical Quarterly* 32: 127-136, 1982.
 13. Nassir Ghaemi. The concepts of psychiatry. The Johns Hopkins press 2007 (村

井俊哉訳).

14. 岡崎祐士 松沢病院 最終講義 2012.
15. Španiel F, Hrdlička J, Novák T, Kožený J, Höschl C, Mohr P, Motlová LB. Effectiveness of the information technology-aided program of relapse prevention in schizophrenia (ITAREPS): a randomized, controlled, double-blind study. *J Psychiatr Pract.* 18: 269-280, 2012.
16. Courtney C, Farrell D, Gray R, Hills R, Lynch L, Sellwood E, Edwards S, Hardyman W, Raftery J, Crome P, Lendon C, Shaw H, Bentham P; AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet.* 363: 2105-2115, 2004.
17. 真喜屋浩 沖縄の-農村における老人の精神疾患に関する疫学的研究 慶應医学 55: 503-512, 1978.
18. 大井玄 いのちをもてなす みすず書房 2005.

(東京都医学総合研究所)

Clinical Features of Schizophrenia With Enhanced Carbonyl Stress

Mitsuhiro Miyashita^{*,1-3}, Makoto Arai¹, Akiko Kobori¹, Tomoe Ichikawa¹, Kazuya Toriumi¹, Kazuhiro Niizato², Kenichi Oshima², Yuji Okazaki², Takeo Yoshikawa⁴, Naoji Amano³, Toshio Miyata⁵, and Masanari Itokawa^{1,2,4}

¹Project for Schizophrenia and Affective Disorder Research, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Tokyo, Japan; ²Department of Psychiatry, Tokyo Metropolitan Matsuzawa Hospital, Tokyo, Japan; ³Department of Psychiatry, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan; ⁴Laboratory for Molecular Psychiatry, RIKEN Brain Science Institute, Saitama, Japan; ⁵United Centers for Advanced Research and Translational Medicine (ART), Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan

*To whom correspondence should be addressed; Project for Schizophrenia and Affective Disorders Research, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, 2-1-6 Kamikitazawa, Setagaya-ku, Tokyo 156-8506, Japan; tel: +81-3-6834-2380, fax: +81-3-6834-2390, e-mail: miyashita-mt@igakuken.or.jp

Accumulating evidence suggests that advanced glycation end products, generated as a consequence of facilitated carbonyl stress, are implicated in the development of a variety of diseases. These diseases include neurodegenerative illnesses, such as Alzheimer disease. Pyridoxamine is one of the 3 forms of vitamin B6, and it acts by combating carbonyl stress and inhibiting the formation of AGEs. Depletion of pyridoxamine due to enhanced carbonyl stress eventually leads to a decrease in the other forms of vitamin B6, namely pyridoxal and pyridoxine. We previously reported that higher levels of plasma pentosidine, a well-known biomarker for advanced glycation end products, and decreased serum pyridoxal levels were found in a subpopulation of schizophrenic patients. However, there is as yet no clinical characterization of this subset of schizophrenia. In this study, we found that these patients shared many clinical features with treatment-resistant schizophrenia. These include a higher proportion of inpatients, low educational status, longer durations of hospitalization, and higher doses of antipsychotic medication, compared with patients without carbonyl stress. Interestingly, psychopathological symptoms showed a tendency towards negative association with serum vitamin B6 levels. Our results support the idea that treatment regimes reducing carbonyl stress, such as supplementation of pyridoxamine, could provide novel therapeutic benefits for this subgroup of patients.

Key words: carbonyl stress/pentosidine/vitamin B6/treatment-resistant schizophrenia/clinical features

Introduction

Schizophrenia is a debilitating disorder characterized with positive symptoms, such as auditory hallucinations and persecutive delusions, and negative symptoms,

including emotional withdrawal and blunted affects. The lifetime prevalence is estimated at approximately 1%, and the onset of disease frequently occurs in early adulthood, making appropriate biological treatment and adequate psychosocial support essential to achieve and maintain a recovery. Although many studies have attempted to clarify the underlying disease mechanisms, the main cause and pathophysiology of schizophrenia remains unclear.

Carbonyl stress is an abnormal metabolic state, resulting from either an increased production of reactive carbonyl compounds (RCOs) through the oxidation of carbohydrates or by decreased detoxification of RCOs.^{1,2} Advanced glycation end products are generated as a consequence of facilitated carbonyl stress, and numerous experimental studies in animals and humans implicate increased advanced glycation end products in a variety of illnesses, including diabetes mellitus (DM), chronic kidney disease, cardiovascular diseases, and Alzheimer's disease.²⁻⁵ Pyridoxamine, a form of vitamin B6, is capable of scavenging some RCOs, thereby inhibiting the formation of advanced glycation end products and alleviating ensuing unfavorable physiological effects. The other forms of vitamin B6, pyridoxine and pyridoxal, lack this therapeutic benefit, and exhaustion of pyridoxamine eventually leads to a decrease in these compounds.

We previously reported enhanced carbonyl stress as a feature in a subpopulation of schizophrenics.⁶ We noted a 1.7-fold higher mean plasma concentration of pentosidine, a well-known biomarker for advanced glycation end products, and significantly decreased mean serum pyridoxal levels in 45 schizophrenics, compared with 61 control subjects.⁶ However, to date, no studies have evaluated the clinical features of schizophrenics showing enhanced carbonyl stress. In this study, we investigated the clinical characteristics of this cohort and also assessed the association

between the biomarkers, pentosidine and pyridoxal with psychopathological symptoms, evaluated using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Characterizing the disease using candidate biomarkers is an effective approach for defining a relatively homogenous subpopulation from the heterogeneous schizophrenic population. In addition, clarifying clinical features specific to this subgroup of schizophrenics advances research into developing tailor-made medications suitable for these patients.

Material and Methods

Subjects

Patients, including 157 with schizophrenia and 6 with schizoaffective disorder, were diagnosed according to Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV). Diagnoses were made by at least 2 experienced psychiatrists. Patients with DM (hemoglobin A1c [HbA1c] \geq 5.9), renal dysfunction (creatinine $>$ 1.04 mg/dl for men and $>$ 0.79 mg/dl for women or estimated glomerular filtration rate [eGFR] $<$ 60.0 ml/min), Behcet's disease, and chronic viral hepatitis type C were excluded from this study as these diseases are known to increase plasma pentosidine levels. Patients with a history of carcinoma within 1 year prior to blood sampling were also excluded for the same reason. Only 3 patients presented with acute exacerbation of symptoms at the time of blood sampling, whereas all other patients were in a chronic, stable state (see table 1). The schizophrenic subjects were divided into 4 groups according to their levels of the 2 enhanced carbonyl stress biomarkers; pentosidine and pyridoxal. The cutoff point for high plasma pentosidine levels was set at 62.9 ng/ml, namely, the mean + 2 SDs of healthy controls, as determined in a previous report.⁶ Values under this threshold were defined as normal. Because serum pyridoxamine and pyridoxine were predictably under detection levels, we used serum pyridoxal levels as representative of serum vitamin B6. Decreased levels of serum vitamin B6 were defined as under 6 ng/ml in male subjects and under 4 ng/ml in female subjects. Likewise, low and normal pyridoxal levels were defined according to the cutoff point. The 4 groups were composed of a normal group (group 1), consisting of normal pentosidine and normal pyridoxal levels (28 males and 39 females), a low-pyridoxal group (group 2) with normal pentosidine and low pyridoxal (26 males and 7 females), a high-pentosidine group (group 3) with high pentosidine and normal pyridoxal (16 males and 21 females), and finally a group with enhanced carbonyl stress (group 4), showing high pentosidine and low pyridoxal levels (17 males and 9 females).

Measurement of Pentosidine and Vitamin B6

Fresh plasma and serum samples were obtained from all patients. Pentosidine was determined by

high-performance liquid chromatography, as described previously.⁷ In brief, plasma samples were lyophilized and hydrolyzed in 100 μ l of 6N hydrochloric acid for 16 h, at 110°C under nitrogen. Samples were then neutralized with 100 μ l of 5N sodium hydroxide and 200 μ l of 0.5M sodium phosphate buffer (pH 7.4), filtered through a 0.5- μ m filter, and finally diluted with phosphate-buffered saline. A sample corresponding to 25 μ g of protein was injected into a high-performance liquid chromatography system and fractionated on a C18 reverse-phase column. Effluent was monitored at excitation-emission wavelengths of 335/385 nm using a fluorescence detector (RF-10A; Shimadzu). Synthetic pentosidine was used to obtain a standard curve. The 3 forms of vitamin B6—pyridoxine, pyridoxal, and pyridoxamine—were measured from serum samples using high-performance liquid chromatography, according to a previously described method.⁸ Other parameters (glycohemoglobin A1c and creatinine,) were measured from blood samples. The GFR was estimated using the abbreviated Modification of Diet in Renal Diseases study equation.

Glyoxalase 1 Genotyping and Enzymatic Assay

We previously reported marked reductions (40%–50%) in glyoxalase 1 (GLO1) enzymatic activity in individuals carrying heterozygous frameshift mutations and that homozygous Ala111 carriers also exhibited significantly decreased enzymatic activity (an approximately 20% reduction) compared with homozygous Glu111 carriers in the schizophrenic group. In this study, we genotyped GLO1 mutations and measured GLO1 enzymatic activity using previously described methods⁶ to evaluate possible effects on plasma pentosidine levels.

Clinical Assessments

At the time of blood sample collection, we also assessed clinical variables such as inpatient or outpatient status, cigarette smoking status, alcohol consumption, family history, duration of education, onset of disease, durations of disease, and hospitalization, by conducting face-to-face interviews. This information was cross-referenced with medical records. The daily dose of antipsychotic medication was obtained from medical records and converted to chlorpromazine equivalents for each patient. The onset of disease was defined as the time point when clinical symptoms meeting DSM-IV diagnostic criteria first emerged. Having a family history of psychiatric disease was defined as having a first- or second-degree relative who had received any kind of psychiatric intervention. In the case of patients with multiple hospitalizations, the total duration of hospitalization was calculated as the sum total years of treatment in a psychiatric ward. Of the schizophrenic subjects, the symptom severity of 49 patients who agreed to being interviewed was assessed

Table 1. Clinical Features of Schizophrenics With and Without Carbonyl Stress

	Normal Pentosidine		High Pentosidine	
	Normal Pyridoxal	Low Pyridoxal	Normal Pyridoxal	Low Pyridoxal
	Group 1	Group 2 (Fold Change)	Group 3 (Fold Change)	Group 4 (Fold Change)
Number of subjects	67	33	37	26
Demographics				
Schizoaffective/schizophrenia	3/64	0/33 (N/A)	1/36 (0.60)	2/24 (1.72)
Pentosidine (ng/ml)	41.5 ± 11.6	39.4 ± 10.8 (0.95)	127.3 ± 98.3 (3.07)***	123.0 ± 85.6 (2.97)***
Pyridoxal (ng/ml)	9.5 ± 5.7	3.4 ± 1.1 (0.36)***	7.9 ± 3.2 (0.83)	3.4 ± 1.0 (0.36)***
Age	46.9 ± 14.7	48.2 ± 12.6 (1.03)	49.4 ± 10.5 (1.05)	51.4 ± 11.7 (1.10)
Sex (male/female)	28/39	26/7 (1.89)**	16/21 (1.03)	17/9 (1.56)
HbA1c	5.0 ± 0.3	5.0 ± 0.3 (1.00)	5.0 ± 0.2 (1.00)	5.0 ± 0.4 (1.00) ^a
eGFR (ml/min)	83.9 ± 13.8	87.6 ± 14.4 (1.04)	81.4 ± 12.2 (0.97)	86.3 ± 15.4 (1.03) ^a
Cigarette smoking (+/-) ^b	20/46	18/15 (1.80)*	9/28 (0.80)	11/15 (1.40)
Alcohol consumption (+/-) ^c	17/45	6/26 (0.68)	4/29 (0.44)	3/23 (0.42)
GLO1 genotype				
Wild type/mutant type	59/8	25/8 (0.86)	29/8 (0.89)	24/2 (1.05)
Glu111Ala	7	8	8	0
Ala111Ala	1	0	0	1
Frameshift (T27NfsX15)	0	0	0	1
GLO1 enzymatic activity (mU/10 ⁶ RBC)	7.06 ± 0.77	7.03 ± 0.99 (1.00)	6.84 ± 0.88 (0.97) ^a	6.32 ± 0.97 (0.90) ^{a,**}
Clinical variables				
Acute exacerbation/chronic state	0/67	2/31 (N/A)	1/36 (N/A)	0/26 (N/A)
Inpatients/outpatients	16/51	13/20 (1.65)	23/14 (2.60)**	21/5 (3.38)***
Family history (+/-)	26/41	9/24 (0.70)	16/21 (1.11)	8/18 (0.79)
Education duration (y)	13.0 ± 2.6	13.3 ± 2.3 (1.02)	12.3 ± 3.0 (0.94)	11.7 ± 2.6 (0.90)*
Onset (y)	25.6 ± 8.6	24.7 ± 7.4 (0.96)	24.1 ± 8.0 (0.94)	25.0 ± 10.8 (0.98) ^a
Disease duration (y)	21.3 ± 14.1	23.5 ± 15.0 (1.10)	25.3 ± 11.7 (1.19)	26.4 ± 15.5 (1.24) ^a
Number of hospitalizations	3.0 ± 3.0	3.1 ± 2.8 (1.04)	4.2 ± 3.5 (1.39)	4.5 ± 4.8 (1.49)
Hospitalization duration (y)	4.2 ± 9.2	7.7 ± 12.9 (1.85)	8.7 ± 10.2 (2.08)*	17.4 ± 16.9 (4.17)**
Antipsychotics (mg/day; CP equivalent)	773.8 ± 652.4	931.8 ± 677.2 (1.20)	1162.9 ± 810.7 (1.50)*	1143.9 ± 743.6 (1.48)*

Note: HbA1c, hemoglobin A1c; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GLO1, glyoxalase 1; CP, chlorpromazine; N/A, not applicable. Cutoff point for high plasma pentosidine levels = 62.9 ng/ml (the mean + 2 SDs of healthy controls). Low pyridoxal levels: <6 ng/ml (male) and <4 ng/ml (female). Fold change (FC) = relative rate (RR) defined in group 1 as 1.00. For categorical variables, FC was calculated as follows: RR in groups 2-4/RR in group 1.

We conducted unpaired *t* test in comparison of groups 2-4 with group 1, ANCOVA (vs group 1, covariate = age), and Fisher's Exact test for categorical variables.

^aANCOVA (vs group 1, covariate = age).

^bLack of data for 1 patient in group 1.

^cLack of data for 5, 1, and 4 patients in groups 1, 2, and 3, respectively.

P* < .05 (vs group 1), *P* < .001 (vs group 1), ****P* < .0001 (vs group 1).