

## 【論文】

雑誌名 : *Psychological Medicine*

論文名 : Alterations in Inhibitory Neuron Subtype-Selective Transcripts in the Prefrontal Cortex: Comparisons across Schizophrenia and Mood Disorders.

(統合失調症, 双極症, うつ病患者の背外側前頭前野における GABA ニューロン選択的転写産物の発現変化)

著者名 : Takeshi Okuda, Sohei Kimoto, Rika Kawabata, Yufan Bian, Makoto Tsubomoto, Kazuya Okamura, John F Enwright, Mitsuru Kikuchi, David A Lewis\*, Takanori Hashimoto\* (奥田丈士, 紀本創兵, 川端梨加, 辺鈺凡, 坪本真, 岡村和哉, ジョン エンライト, 菊知充, デーヴィッド ルイス\*, 橋本隆紀\*) \*責任著者

掲載日時 : 2024 年 10 月 31 日 0 時 1 分 (グリニッジ標準時)

DOI : 10.1017/S0033291724002344

URL : <https://doi.org/10.1017/S0033291724002344>

## 【概要】

独立行政法人国立病院機構北陸病院の橋本隆紀副院長および金沢大学医学系精神行動科学教室の奥田丈士大学院生らの研究グループは、和歌山県立医科大学（紀本創兵教授）および米国ピッツバーグ大学精神医学部門（研究代表：David A Lewis 教授）との共同で **ヒトの死後脳を用いた研究を行い、統合失調症（※1）、双極症（双極性障害）（※2）、うつ病（※3）の脳皮質（※4）において、各疾患に特異的な神経細胞の変化を解明することに成功しました。**

統合失調症, 双極症, うつ病の患者において, 認知機能の障害が患者の社会復帰や症状の再発に大きく影響を及ぼすことが指摘されています。認知機能を担う脳皮質では, 主に統合失調症において,  $\gamma$  アミノ酪酸 (GABA) と呼ばれる抑制性の神経伝達物質 (※5) を含有する神経細胞 (GABA 細胞) の変化について多く報告されてきました。一方, 双極症およびうつ病ではこれらの神経細胞についての報告は少なく, 3 つの疾患の間で直接比較した研究はありませんでした。本研究では, 健常者と 3 つの疾患の患者, それぞれから得られた死後脳を用い GABA 細胞の変化を比較しました。その結果, 統合失調症の患者では複数ある GABA 細胞に広汎な変化が生じていること, 双極症およびうつ病の患者では一部の GABA 細胞に変化が偏っていることが明らかになりました。**これらの知見は将来, 3 つの疾患のそれぞれで認知機能障害が生じるメカニズムの解明および有効な治療法の開発に活用されることが期待されます。**

## 【研究の背景】

統合失調症, 双極症, うつ病は, 成人が罹患する代表的な精神疾患です。これら 3 つの疾患では問題解決や学習などの認知機能に障害が認められ, 患者の社会復帰を妨げ, 症

状の再燃に関与することが知られていますが、有効な治療法は確立されていません。認知機能に重要な役割を有する大脳皮質には、興奮性の錐体細胞と共にγアミノ酪酸(GABA)と呼ばれる抑制性の神経伝達物質を含有する抑制性の神経細胞(GABA細胞)が存在します。GABA細胞はその形態および機能の特徴から、大きく3つのグループに分けられ、それぞれがパルブアルブミン、ソマトスタチン、カルレチニンという分子を特異的に発現しています(図1)。統合失調症では、背外側前頭前野と呼ばれる認知機能に特に重要な領域において、パルブアルブミン細胞とソマトスタチン細胞に変化が多く報告され、認知機能障害に関与することが想定されてきました。一方、双極症やうつ病の背外側前頭前野では、GABA細胞について再現性のある所見が乏しく、GABA細胞の変化について3つの疾患の間での直接比較した研究も行われていませんでした。

### 【研究成果の概要】

本研究は、死後に遺族の同意により提供された脳が保存されているピッツバーグ大学死後脳バンクを利用して行われました。性別、年齢などの条件が等しい健常者、統合失調症患者、双極症患者、うつ病患者の4名を1組として、40組(計160名)の死後脳から背外側前頭前野を切り出して、GABA細胞の3つのグループに特異的に発現する分子[パルブアルブミン、ソマトスタチン、KCNS3 カリウムチャネルサブユニット、カルレチニン、血管作動性腸管ペプチド(VIP)、GABA合成酵素(GAD67)]の発現量をリアルタイムPCR法(※6)という分子生物学の手法で解析しました。GAD67は全てのGABA細胞に、KCNS3はパルブアルブミン細胞に、VIPはカルレチニン細胞に特異的に発現しています。

本研究の結果 健常者と比べ、統合失調症患者ではパルブアルブミン、ソマトスタチンに加えてカルレチニン細胞におけるVIPの発現が低下し、双極症患者ではパルブアルブミン、うつ病患者ではソマトスタチンに低下が認められました(図2)。以上の結果から、統合失調症患者ではより広汎なグループのGABA細胞が変化していること、双極症やうつ病の患者では、それぞれパルブアルブミン細胞とソマトスタチン細胞に局限した変化が存在することが示唆されました。さらに、統合失調症患者の一部には躁症状やうつ症状などの気分症状が認められ、双極症やうつ病の患者の一部には幻覚や妄想などの精神病症状が認められることが知られています。そこで、各疾患においてこれらの症状の有無により患者を2群に分けて、分子発現を比較しましたが、いずれの疾患でも分子発現に両群間で差は認められませんでした(図3)。このことから、背外側前頭前野に見られる各疾患に特徴的なGABA細胞の変化は、表層的な症状ではなく、各疾患の原因となるメカニズムを反映していることが考えられました。

### 【今後の展開】

本研究で明らかになった統合失調症、双極症、うつ病のそれぞれに特異的な神経細胞の変化のパターンは、各疾患において認知機能障害が生じるメカニズムの解明およびそれに対する有効な治療法の開発として役立つことが期待されます。

## ヒト大脳皮質

## 大脳皮質の神経細胞

背外側前頭前野

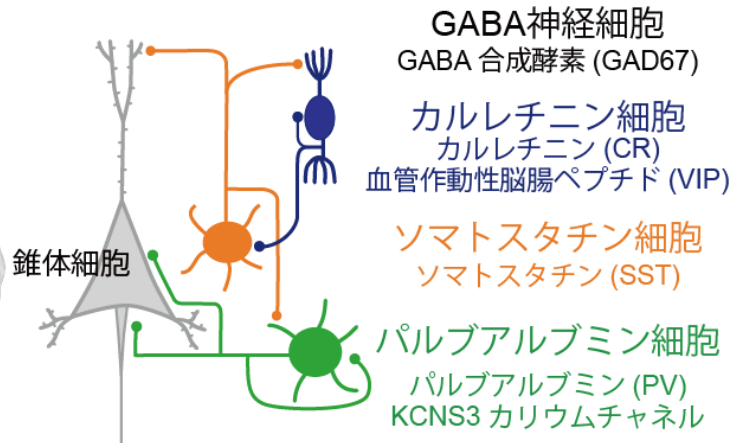
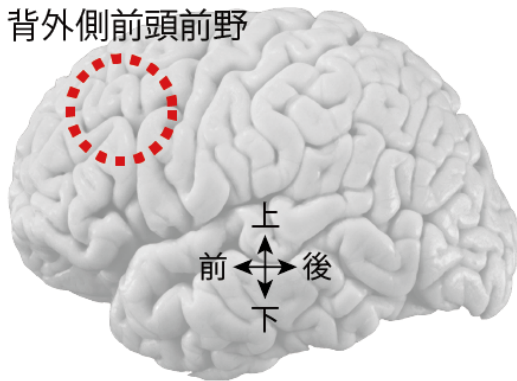


図1 背外側前頭前野と大脳皮質の神経細胞

左：左大脳半球を外側から眺めた図。背外側前頭前野の位置が示されている。右：大脳皮質の神経細胞には興奮性の錐体細胞と GABA 細胞があり，GABA 細胞は大きく 3 つのグループに分けられ，それぞれがパルブアルブミン，ソマトスタチン，カルレチニンを特異的に発現する。KCNS3 カリウムチャンネルサブユニットはパルブアルブミン細胞に選択的に発現する。血管作動性脳腸ペプチド (VIP) はカルレチニン細胞に発現する。抑制性の神経伝達物質 GABA を合成する酵素の GAD67 は GABA ニューロン全体に発現している。

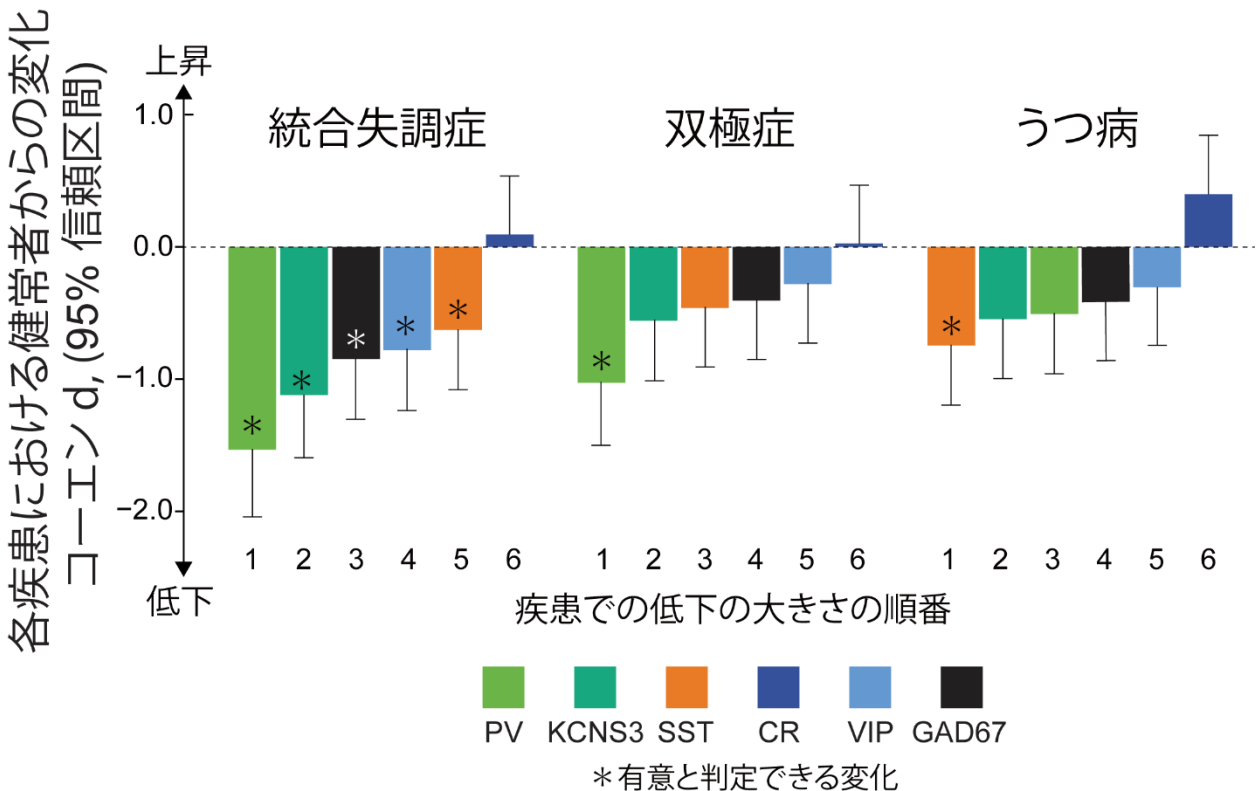


図2 統合失調症，双極症，うつ病における GABA ニューロンの各グループに特異的に発現する分子の変化

それぞれの分子について，患者(各疾患 40 名)における健常者 (40 名) からの変化を疾患の効果量とその 95%信頼区間として示した。統合失調症では，パルブアルブミン (PV)，KCNS3 カリウムチャンネル，ソマトスタチン (SST)，血管作動性脳腸ペプチド (VIP)，GAD67 に有意な低下が認められるが，双極症では PV，うつ病では SST のみに有意な低下が検出されている。

健常者の平均に標準化した患者の値

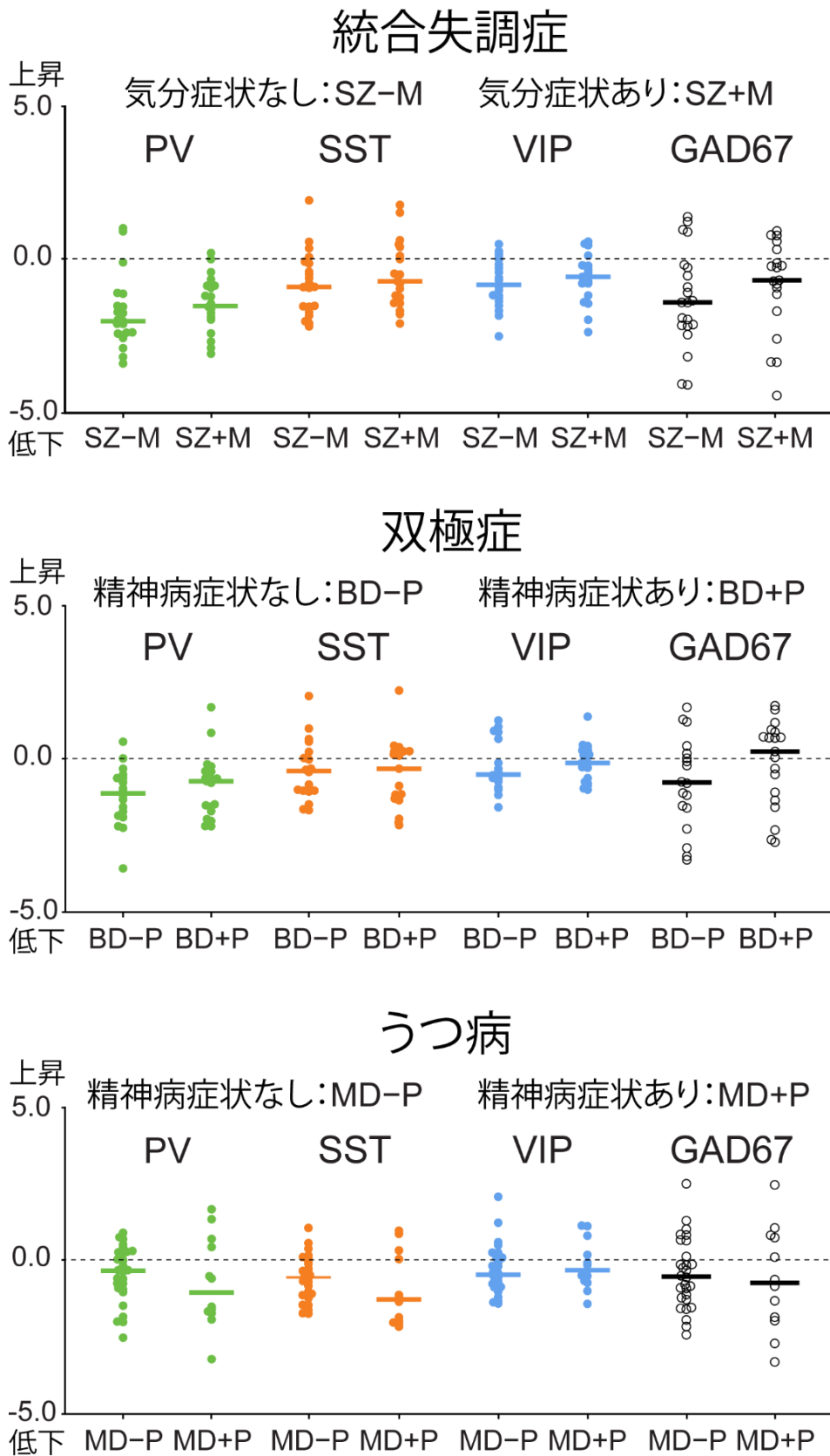


図3 気分症状および精神病症状の有無による比較

統合失調症では、気分症状の有無で患者を2群に分け、双極症とうつ病では精神病症状の有無で患者を2群に分けて、各分子の発現を比較した。いずれの疾患および分子において、

分子の発現量に2群間で差は認められなかった。

## 【用語解説】

### ※1 統合失調症

幻覚（幻聴）、妄想、まとまりを欠いた言動などの精神病症状に加え、意欲低下、社会的引きこもり、認知機能（注意や思考）の障害などを主症状とする疾患。約100人に1人で発症するが、その原因はまだはっきりと分かっていない。一部の患者で、躁状態やうつ状態が合併することがある。

### ※2 双極症

高揚した気分や過活動、多弁、睡眠時間の短縮などが生じる躁状態と気分の落ち込み、意欲の低下、疲れやすさ、思考力や集中力の低下、食欲低下、不眠などが持続するうつ状態が異なる時期に認められる疾患。

### ※3 うつ病

気分の落ち込み、意欲の低下、疲れやすさ、思考力や集中力の低下、食欲低下、不眠などが持続するうつ状態をきたす疾患。

### ※4 大脳皮質

大脳の表面を覆う部分の名称。脳溝（脳のしわ）や細部の構造などにより複数の部位に分けることができ、思考、運動、知覚、言語など部位ごとに異なる機能を持つ。

### ※5 神経伝達物質

神経細胞と神経細胞の間の情報のやり取りに使われる物質。情報の送り手の神経細胞の種類により異なる神経伝達物質が用いられる。情報の受け手の神経細胞を活性化することでさらに次の神経細胞に情報を送らせるように働く興奮性の神経伝達物質と、活性化させないように働く抑制性の神経伝達物質がある。

### ※6 リアルタイムPCR法

目的の分子をコードする遺伝子の断片を専用の機械で増幅することによって、その発現量を計測する方法。

本研究は、日本科学技術振興財団より以下の科研費の支援を受けて実施されました。  
22H02996/23K24257（代表：橋本隆紀）、22K07575（代表：川端梨加）、23H02841（代表：紀本創兵）

## 【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

独立行政法人国立病院機構副院長 北陸病院

橋本 隆紀 (はしもと たかのり)

TEL : 0763-62-1340

E-mail : hashimoto.takanoti.zq@mail.hosp.go.jp

■ 広報担当

独立行政法人国立病院機構庶務班長

若山 豊範 (わかやま あつのり)

TEL : 0763-62-1349

E-mail : wakayama.atsunori.gn@mail.hosp.go.jp