

特集 1 精神科ブレインバンクと脳科学研究

1. 神経病理から考える統合失調症の病態

鳥居 洋太^{1, 2)}, 入谷 修司^{1, 2, 3)}

抄録：統合失調症の神経病理学的研究は 100 年以上前からなされてきた古典的な手法である。その観察所見は統合失調症における神経細胞の分化・遊走，神経突起の分枝・伸長，シナプス形成などの発達段階における異常を示唆し，統合失調症の病態解明に寄与してきた。一方で，統合失調症における神経病理学的研究では，統合失調症という臨床診断に伴う生物学的な異質性や生涯にわたるさまざまなイベントの影響から，得られた所見が実際の疾患に特異的であることを明確化することに度々困難が生じることがあった。そのため，筆者らはまれなゲノム変異を有する統合失調症に着目して観察を行い，遺伝学的な情報も加味することによって，より疾患特異的な神経病理学的所見を見いだすことを戦略の一つとして行っている。統合失調症の病態の解明のためには，単に死後脳を集積するのみならず，ゲノム解析情報も備わったブレインバンクの拡充が望ましいと考えられる。

日本生物学的精神医学会誌 34 (2) : 47-52, 2023

Key words : schizophrenia, postmortem study, neuropathology, rare variant, brain bank, glyoxalase 1

はじめに

統合失調症の病態を解明するために，神経画像研究，ゲノム解析研究，疾患モデル動物や iPS 細胞を用いた研究など，さまざまな手法を用いて，研究がなされているが，実際の死後脳を用いた死後脳研究はその病態解明に欠かすことはできない。わが国では精神疾患の死後脳研究を行うためのブレインバンクの整備が欧米に比して遅れ，死後脳研究を行う際，多くは欧米のブレインバンクに依頼せざるを得なかった。しかし，国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (Japan Agency for Medical Research and Development : AMED) の支援をうけて，日本ブレインバンクネット (Japan Brain Bank Net : JBBN) が 2016 年からスタートし，全国的なブレインバンクネットの整備が進みつつある。筆者が所属する名古屋大学精神科でも，JBBN に参画し，名古屋大学

精神科の関連施設である桶狭間病院藤田こころケアセンター，もりやま総合心療病院，愛知県精神医療センターを中心に剖検を行い，ブレインバンクとして統合失調症をはじめとする精神神経疾患の脳組織を蓄積，保管している。また，蓄積した統合失調症の脳組織を用いて，その病態解明のための神経病理学的研究を行っている。本稿では，死後脳研究の中でも神経病理学的研究について概説し，加えて筆者らが行っている活動についても紹介する。

1. 統合失調症におけるグリオシスの欠如

統合失調症の神経病理学的研究の歴史は古く，アロイス・アルツハイマー (1864 ~ 1915) やエミール・クレペリン (1856 ~ 1926) らによって，脳器質的病因の検索が精力的になされてきた。しかし，疾患特異的な変化はなかなか見いだされず，1952 年の

Pathophysiology of schizophrenia from the perspective of neuropathology

1) 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野 (〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65 番地) Youta Torii, Shuji Iritani : Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine. 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya-shi, Aichi 466-8550, Japan

2) もりやま総合心療病院 精神科 (〒463-8570 愛知県名古屋市守山区町北 11-50) Youta Torii, Shuji Iritani : Department of Psychiatry, Moriyama General Mental Hospital. 11-50 Machikita, Moriyama-ku, Nagoya-shi, Aichi 463-8570, Japan

3) 桶狭間病院藤田こころケアセンター附属脳研究所 (〒470-1168 愛知県豊明市栄町南 3-879) Shuji Iritani : Brain Research Institute, Okehazama Hospital Fujita Kokoro Care Center. 3-879 Minamiyakata, Sakae-cho, Toyoaki-shi, Aichi 470-1168, Japan

【鳥居 洋太 E-mail : youtat@med.nagoya-u.ac.jp】

国際神経病理学会において、「統合失調症に脳病理所見はない」と結論づけられ、「統合失調症は病理学的研究の墓場」と揶揄されるようになった。ただし、この時期のアロイス・アルツハイマーによる統合失調症脳にグリオース（グリオース）がないという観察所見の報告は、一見ネガティブな報告であるものの、統合失調症の病態を考えるうえで貴重な報告であったと考えられる。統合失調症のグリオースに関しては後にグリア線維性酸性タンパク質 (glial fibrillary acidic protein : GFAP) などを用いた免疫組織学的研究によっても検証がなされ³⁾、海馬や新皮質に関しては、基本的にはアストロサイトの増加はないと考えられている¹⁵⁾。統合失調症では神経画像研究でも¹⁹⁾、死後脳研究でも¹²⁾、大脳皮質の体積が減少することが報告されており、この体積減少は特に急性期前後において進行性に認められるといわれる。一般的に神経変性疾患のように一旦神経組織が成熟、発達したあと、神経細胞が何らかの理由で後天的に脱落し、脳萎縮が起こる（脳皮質体積が減少する）のであれば、それに対する変化としてアストロサイトが増加し、線維成分が増加するグリオースが起こると考えられる。しかし、現在考えられているように統合失調症の脳組織の変化にグリオースが伴わないということであれば、発達した後に神経細胞が減少するのではなく、成熟、発達に伴った変化として、大脳皮質体積の減少を引き起こす何らかの変化が起きていることが推量される。すなわち、グリオースの欠如は統合失調症で想定されている神経発達障害仮説を支持する所見と考えられる。また、仮に後天的に何らかの変化・変性が起こっていたとしても、神経変性疾患で認められるような神経細胞の脱落よりもごく微小の変化・変性、神経突起棘やシナプスレベルにおいての変化・変性が起きていることが推量される。

2. 神経病理からみた統合失調症の大脳皮質体積の減少

この統合失調症の大脳皮質体積減少の背景病態を説明しうる報告も神経病理学的研究から複数なされている。例えば、統合失調症の前頭前皮質における神経細胞の細胞体のサイズをみた神経病理学的研究では、神経細胞体のサイズは皮質厚と相関していること、統合失調症ではサイズの小さい神経細胞の密度が増加し、皮質第Ⅲ層のサイズの大きい神経細胞密度は減少することが報告されている¹⁴⁾。すなわち、統合失調症の体積減少の背景には皮質の厚さの減少

があり、神経細胞体のサイズの異常（≒神経細胞体の成熟の異常）が関与していることが示唆される。また、同様に統合失調症の前頭前皮質を観察した神経病理学的研究では、皮質第Ⅲ層深層で神経突起棘が減少していることが報告されている¹¹⁾。これは、神経画像研究で観察される統合失調症の皮質体積減少の一因として、神経線維やシナプスの形成異常があることを示唆する。なお、神経細胞数や神経細胞密度に関しては、特に前頭前皮質において、神経細胞数は変わらないものの¹³⁾、神経細胞密度が増加する^{17, 18)}ことが報告されている。ニューロピルとよばれる細胞体や血管以外の領域の減少が示唆され、そこには神経突起やグリアの突起が存在し、先の神経突起棘を観察した報告¹¹⁾と矛盾しない。このように神経細胞の数や密度、細胞体の大きさ、神経突起棘の密度や神経線維の長さ・分枝を神経病理学的な手法によって直接観察し、計測することにより、図1に示すような変化が統合失調症の皮質体積減少の背景にあり^{5, 6)}、その多くはおそらくは神経の発達に関連して生じているということが推量されることとなった。

3. 統合失調症における GABA 神経系の神経病理学的検討

免疫組織学的な手法の進歩・充実により、個々の神経系に関しても神経病理学的な研究はなされているが、特にγ-アミノ酪酸 (gamma-aminobutyric acid : GABA) 神経系に関するものは多い。GABAのマーカーの一つであるグルタミン酸脱炭酸酵素 (glutamic acid decarboxylase : GAD) 抗体を用いた研究では、特に上側頭回の第Ⅴ層と視床内側においてGAD陽性のニューロピルが減少し、GAD陽性の神経細胞も減少していた⁴⁾。calbindinなど他のマーカーを用いた研究でも、大脳皮質においてGABA神経系の神経細胞の密度が低下しているという報告がしばしばなされている¹⁾。一方で、白質においてはGABA神経系の異所性の神経細胞が多く観察されている。GADに加え、somatostatinでも陽性細胞が白質に多く認められており^{9, 22)}、またsomatostatinに関しては、白質の陽性神経細胞と灰白質のmRNAの発現逆相関することが同じ研究の中で確認されている。

この皮質・灰白質でGABA神経系の神経細胞の発現が減少し、白質では逆に増加しているという観察所見からは、統合失調症では、GABA神経系の神経細胞の遊走がreelinやdoublecortinなどの何らか

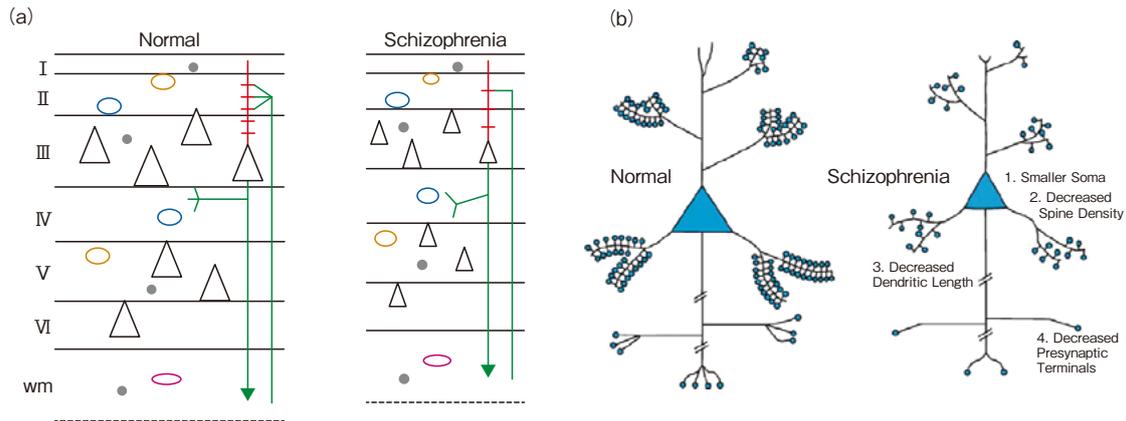


図1 統合失調症における大脳皮質体積減少の背景

(a) 神経細胞数は不変だが、錐体細胞は狭小化、高密度となり、ニューロピルの体積が減少する。皮質は特にⅡ層、Ⅲ層で薄くなる。(b) 細胞体は狭小化。神経突起棘の密度は減少。樹状突起は短小化。前シナプス終末は減少。(文献5, 6より引用・一部改変)

の異常によって妨げられた結果起こることが推量される。

4. 統合失調症におけるオリゴデンドロサイト・ミエリンの神経病理学的検討

神経画像研究では、統合失調症における白質の異常が繰り返し報告されており¹⁰⁾、オリゴデンドロサイト・ミエリンの異常が統合失調症の病態に関与することが推量されているが、神経病理学的研究でも、さまざまな部位において、オリゴデンドロサイトの密度の減少や変性が度々報告されている。なかでも、近年では特に認知機能と関連した検討がなされており、認知機能の障害が前景の統合失調症では、海馬のCA4でオリゴデンドロサイトの発現が低下していることが報告されている²⁾。海馬CA4、歯状回は神経新生が起きる部位だが、この部位におけるオリゴデンドロサイトの成熟や再生の障害が統合失調症の認知機能に関係することが病態として推量されている。オリゴデンドロサイト前駆細胞の分枝の異常²³⁾や、電子顕微鏡所見からミクログリアの異常がオリゴデンドロサイトの障害に関与しているのではないかという報告²¹⁾もなされているが、どのようなプロセスを経てオリゴデンドロサイトの密度や数が低下するかということに関しては未だ十分に解明されていない。

5. ゲノム情報背景にした統合失調症の神経病理学的検討

このように統合失調症の死後脳でさまざまな所見

が神経病理学的な手法でも見いだされており、その観察所見から関連した背景病態も推量されている。一方で、DSMなどの臨床症状を主とした操作的診断基準による統合失調症という疾患群には、生物学的には多様な病態が混在し、また、死後脳は死線期のインパクトや加齢性の変化など生涯におけるさまざまな影響を受けるため、研究結果は再現性が乏しく、かつ、得られた結果が疾患に特異的であることを明確にすることに困難が生じる。

筆者らは、この点を踏まえ、単に統合失調症の脳を観察するだけでなく、遺伝子改変疾患モデル動物で得られた所見や疾患リスク遺伝子機能などの情報をもとに統合失調症の死後脳で再現性のある所見を確認している。その一例として統合失調症の脳の中でも、22q11.2欠失の死後脳など発症に強くかかわるまれなゲノム変異をブレインバンクに蓄積された脳から同定し、当該脳で検討することを行っている。遺伝的な情報も加味して検討を行うことにより、より疾患特異的な脳病理所見を見いだす突破口となる可能性があると考えられる。

例えば、統合失調症の疾患モデル動物の一つである14-3-3eやDISC1のノックアウトマウスを用いて、tyrosine hydroxylase (TH)で免疫組織染色しカテコラミン神経系を観察すると、眼窩皮質で神経線維が疎であり、また、シナプス様の念珠様構造物が疎に観察された^{8, 16)}。同様にまれなゲノム変異の一つであるGLO1フレームシフトを伴った統合失調症の脳のカテコラミン神経系を染色すると、当該脳でも背外側前頭前皮質において、シナプス様の念珠様構造物が疎に観察された。GLO1フレームシフトでは酵素であるGLO1の機能低下が終末糖化産

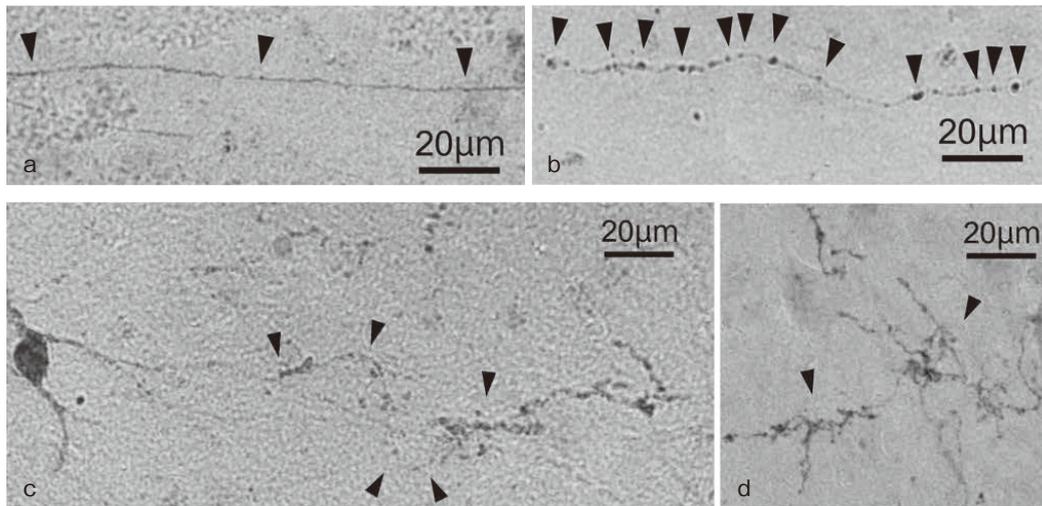


図2 まれなゲノム変異を有する統合失調症の神経病理学検討

GLO1 フレームシフト統合失調症例 (a) では、正常対照 (b) と比較し、TH 陽性線維のシナプス様の念珠様構造物 (▼) は、疎であった。他の遺伝子改変モデル動物でも同様の観察所見を認めている。また、GLO1 フレームシフト統合失調症例の NPY 陽性線維は蛇行傾向で、糸くず状、ヘリックス構造、糸が絡まったような構造を示す傾向 (▼) が観察された (c, d)。同様の傾向は他の統合失調症でも認められている。(文献 20 より引用・一部改変)

物の蓄積を引き起こし、統合失調症の病態に関与するということが推量されている。背外側前頭前皮質では終末糖化産物が神経細胞内に豊富に蓄積していることが、神経病医学的に観察されており、TH 陽性神経線維の形態的な変化との関連が示唆される²⁰⁾。GABA 神経のマーカーの一つである neuropeptide Y (NPY) を用いた免疫染色も行っているが、GLO1 フレームシフトを伴う統合失調症死後脳、DISC1 ノックアウトマウス、ともに NPY 陽性神経線維の走行異常が認められ、統合失調症死後脳で確認されている既報の変化と同様であった (図 2)⁷⁾。

おわりに

神経病理学的手法は古典的な手法であるが、ゲノム解析研究や神経画像研究などから提唱される仮説を実際の死後脳上で検証し、病態を考えるうえで、引き続き有用な手法である。再現性や特異性の困難さもあるが、発症に強くかかわるまれなゲノム変異が同定され、遺伝的背景が明確な統合失調症死後脳で、ゲノム変異に基づく情報も加味して組織学的な変化を検討することにより、より疾患特異的な脳病理所見を見だし、疾患病態との関連を明確化することが可能であると考え。統合失調症の病態の解明のためには、単に死後脳を集積するのみならず、ゲノム解析情報も備わったブレインバンクの拡充が望ましいと考えられる。

本稿は、AMED 課題開発番号 JP21wm0425019 の支援を受けて作成された。

開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Chance SA, Walker M and Crow TJ (2005) Reduced density of calbindin-immunoreactive interneurons in the planum temporale in schizophrenia. *Brain Res*, 1046 : 32-37.
- 2) Falkai P, Steiner J, Malchow B, et al (2016) Oligodendrocyte and interneuron density in hippocampal subfields in schizophrenia and association of oligodendrocyte number with cognitive deficits. *Front Cell Neurosci*, 10 : 78.
- 3) Falke E, Han LY and Arnold SE (2000) Absence of neurodegeneration in the thalamus and caudate of elderly patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 93 : 103-110.
- 4) Forster A, Model V, Gos T, et al (2021) Reduced GABAergic neuropil and interneuron profiles in schizophrenia : Complementary analysis of disease course-related differences. *J Psychiatr Res*, 145 : 50-59.
- 5) Glantz LA and Lewis DA (2000) Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 57 : 65-73.

- 6) Harrison PJ (1999) The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*, 122 : 593-624.
- 7) Iritani S, Kuroki N, Niizato K, et al (2000) Morphological changes in neuropeptide Y-positive fiber in the hippocampal formation of schizophrenics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 24 : 241-249.
- 8) Iritani S, Sekiguchi H, Habuchi C, et al (2016) Catecholaminergic neuronal network dysfunction in the frontal lobe of a genetic mouse model of schizophrenia. *Acta Neuropsychiatr*, 28 : 117-123.
- 9) Joshi D, Fung SJ, Rothwell A, et al (2012) Higher gamma-aminobutyric acid neuron density in the white matter of orbital frontal cortex in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 72 : 725-733.
- 10) Koshiyama D, Fukunaga M, Okada N, et al (2020) White matter microstructural alterations across four major psychiatric disorders : mega-analysis study in 2937 individuals. *Mol Psychiatry*, 25 : 883-895.
- 11) Lewis DA and Gonzalez-Burgos G (2008) Neuroplasticity of neocortical circuits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 33 : 141-165.
- 12) Pakkenberg B (1987) Post-mortem study of chronic schizophrenic brains. *Br J Psychiatry*, 151 : 744-752.
- 13) Pakkenberg B (1993) Total nerve cell number in neocortex in chronic schizophrenics and controls estimated using optical disectors. *Biol Psychiatry*, 34 : 768-772.
- 14) Rajkowska G, Selemon LD and Goldman-Rakic PS (1998) Neuronal and glial somal size in the prefrontal cortex : a postmortem morphometric study of schizophrenia and Huntington disease. *Arch Gen Psychiatry*, 55 : 215-224.
- 15) Schnieder TP and Dwork AJ (2011) Searching for neuropathology : gliosis in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 69 : 134-139.
- 16) Sekiguchi H, Iritani S, Habuchi C, et al (2011) Impairment of the tyrosine hydroxylase neuronal network in the orbitofrontal cortex of a genetically modified mouse model of schizophrenia. *Brain Res*, 1392 : 47-53.
- 17) Selemon LD, Rajkowska G and Goldman-Rakic PS (1995) Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex. A morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Arch Gen Psychiatry*, 52 : 805-818.
- 18) Selemon LD, Rajkowska G and Goldman-Rakic PS (1998) Elevated neuronal density in prefrontal area 46 in brains from schizophrenic patients : application of a three-dimensional, stereologic counting method. *J Comp Neurol*, 392 : 402-412.
- 19) Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, et al (1992) Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *N Engl J Med*, 327 : 604-612.
- 20) Torii Y, Iritani S, Sekiguchi H, et al (2020) The accumulation of advanced glycation end-products in a schizophrenic patient with a glyoxalase 1 frameshift mutation : An autopsy study. *Schizophr Res*, 223 : 356-358.
- 21) Uranova NA, Vikhreva OV, Rakhmanova VI, et al (2020) Dystrophy of oligodendrocytes and adjacent microglia in prefrontal gray matter in schizophrenia. *Front Psychiatry*, 11 : 204.
- 22) Yang Y, Fung SJ, Rothwell A, et al (2011) Increased interstitial white matter neuron density in the dorso-lateral prefrontal cortex of people with schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 69 : 63-70.
- 23) Yu G, Su Y, Guo C, et al (2022) Pathological oligodendrocyte precursor cells revealed in human schizophrenic brains and trigger schizophrenia-like behaviors and synaptic defects in genetic animal model. *Mol Psychiatry*, 27 : 5154-5166.

■ ABSTRACT

Pathophysiology of schizophrenia from the perspective of neuropathologyYouta Torii^{1,2)}, Shuji Iritani^{1,2,3)}1) *Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine*2) *Department of Psychiatry, Moriyama General Mental Hospital*3) *Brain Research Institute, Okehazama Hospital Fujita Kokoro Care Center*

Neuropathological investigation is a classic technique that has conducted for over 100 years in the study of the pathophysiology of schizophrenia. The findings from neuropathological investigations have indicated abnormalities in neurodevelopment, such as neuronal differentiation, neuronal migration, neurite branching, neurite elongation and synapse formation in schizophrenia, and have contributed to the elucidation of the pathogenesis of schizophrenia. However, it has been often difficult to clarify whether the observational findings are due to the disease itself, as the findings may be affected by lifetime events, including agonal factors. In addition, reproducibility may also be affected by biological heterogeneity in schizophrenia diagnosed based on operational diagnostic criteria. Therefore, we focus on schizophrenia with rare variants as one of the strategies, and conducted neuropathological investigations with consideration of the genomic background in order to reveal more disease-specific neuropathological findings. In order to elucidate the pathology of schizophrenia, it is desirable not only to accumulate postmortem brains, but also to expand brain banks that have genome analysis information.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 34 (2) : 47-52, 2023)
