

特集 1 稀な遺伝子変異やフェノタイプから精神疾患を考える

2. 特徴的な所見を持つ稀な統合失調症の研究は「統合失調症の理解」に寄与するか—副作用や染色体転座など具体例からの検討—

尾関 祐二*, 藤井久彌子*

抄録: 統合失調症への対処方法は進歩しているが未だ限界があり, 統合失調症の病態を明らかにすることでそうした問題を解決できないかとの考えがある。筆者らは何らかの生物学的な特徴を伴い, その特徴が統合失調症の病態と関連する可能性がある現象を追うことで統合失調症の生物学的な病態を調べることができないかと考え, 調査研究を行っている。ここでは染色体転座と抗精神病薬による副作用を手掛かりとした試みを紹介する。

日本生物学的精神医学会誌 34 (4) : 140-144, 2023

Key words : schizophrenia, chromosomal translocation, L-serine, D-serine, QT interval, dyskinesia

はじめに

統合失調症の生物学的な病態解明は徐々に進んでいるとはいえ, 現在においても未知の部分が多い。統合失調症は家族集積性があることから, 多数例を対象とした遺伝子解析が行われており, polygenic risk scores などによって疾患リスクを見積もることができるようになってきている。しかし, 生物学的な実態となるとまだ手が届いていない。例えば神経発達上の問題が関与しているようであるが, そうした現象が具体的にどのように症状の発症につながるのか, どの程度疾患の発生に寄与しているのかはつきりしない。

一方で精神科臨床において, 各種精神疾患の診断基準に包含される患者が持つと思われる生物学的な病態は多様であるとの印象を持つ医師も少なくないと思われる。家族集積性があるという事実と一見多様性があるようにみえることとの関係は, 論理的には説明できそうであるが実際にどのような関係にあるのかを示すことができる段階にはまだないと思われる。

こうした現状の中, 筆者らは上記とは違った方法による病態へのアプローチを試みている。すなわち具体的な生物学的現象を伴う統合失調症患者を対象

としてその現象と統合失調症の病態との関係を調べることで統合失調症の生物学的な病態に迫ることができないかと考え, 研究を進めている。こうした研究のうち本稿では①染色体異常を伴う統合失調症患者において染色体異常が引き起こす生物学的な現象と統合失調症との関係の検討, ②投薬による副作用とみなされていた現象を足掛かりとして統合失調症の生物学的な病態を調べることができるかの試みを紹介し, こうした試みが統合失調症病態解明に何らかの意味合いをもたらすのかどうかについて現時点での成果を紹介する。

1. 染色体転座がある統合失調症患者：血中 L-セリンの低下がみられた症例からの検討

筆者らは均衡型相互転座 t (3; 9) (q13.12; q21.2) を伴う統合失調症の症例およびこの転座が遺伝した長男 (診断: schizotypal personality : DSM-IV 診断基準) を対象として, この転座がどのような生物学的現象を引き起こしているのか, その現象が統合失調症の発症を説明できるのかについて検討を行い, いくつかの報告を行った^{8, 9)}。

これまでの報告をまとめると, この転座は直接遺伝子配列を障害しているわけではなかったが, ホス

Does research on schizophrenia with rare characteristic findings contribute to “understanding schizophrenia”?

— Consideration from specific cases such as chromosomal translocations and side effects by medications —

* 滋賀医科大学精神医学講座 (〒 520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町) Yuji Ozeki, Kumiko Fujii : Department of Psychiatry, Shiga University of Medical Science. Seta Tsukinowa-cho, Otsu, Shiga 520-2192, Japan

【尾関 祐二 E-mail : ozeki@belle.shiga-med.ac.jp】

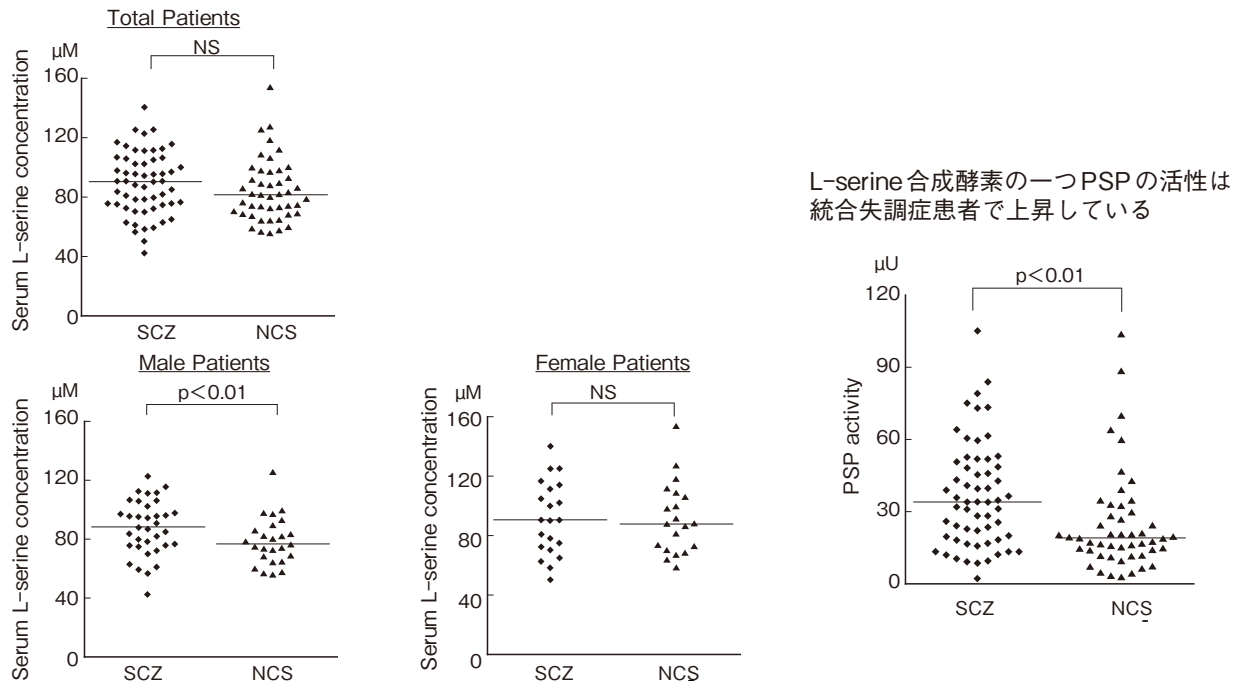


図1 統合失調症患者の一部にはL-serine合成に異常があるかもしれない

L-セリン濃度は男性患者でのみ上昇していた(統合失調症56人, 男性33人, 年齢 55.1 ± 12.5 ; 健常人45人, 男性25人, 年齢 48.0 ± 12.1)。PSP酵素(当時L-セリン合成の律速段階の酵素と考えられていた)は統合失調症患者で上昇がみられた(統合失調症患者 $36.9 \pm 22.0 \mu\text{U}$, 健常人 $25.3 \pm 21.1 \mu\text{U}$)。(文献8より引用)

ホセリンアミノトランスフェラーゼ1(phosphoserine aminotransferase 1: PSAT1) 遺伝子が転座点の約100kb下流に存在していた。さらにPSAT1遺伝子のmRNA発現量が低下していたが、PSAT1はL-セリンの合成に必要な酵素のうちの一つであり、本症例では実際に血漿中L-セリンの濃度が低下していた。以上から染色体転座がPSAT1 mRNAの発現量を低下させているであろうと考察した。さらに、一般的な統合失調症患者でもL-セリンが低下している一群がいる可能性を考え、一般的な統合失調症患者でL-セリンの血漿中濃度を測定し、さらに当時L-セリン合成の律速段階となる酵素とされていたホスホセリン脱リン酸化酵素(phosphoserine phosphatase: PSP)の酵素活性を血中単核球を対象に測定するなどして、PSP活性の上昇やL-セリン濃度の変化などを報告した。この一連の試みで、統合失調症患者の一部がL-セリンの問題を持っている可能性を考えた(図1)。

その後さらに、121名の統合失調症患者を対象に次世代シーケンサーであるIon Personal Genome Machine (Ion PGM) システムを用いてL-セリン合成に必要な3つの酵素ホスホグリシン酸デヒドロゲナーゼ(phosphoglycerate dehydrogenase: PHGDH)、PSP、PSAT1のリシーケンスを行い、

2つ稀な遺伝子変異を見いだした。その一つではL-セリンの血中濃度が健常人の1SDを越えて低下していた。もう一つの変異を持つ個体では1SDの変異を越えてL-セリン濃度が上昇しD-セリンとグリシン(これらはL-セリンから合成される)の濃度は2SDを越えて上昇していた(in preparation)。これら2つの変異の生物学的な意味は現在検討中である。

以上から統合失調症患者においてはL-セリン合成能力の問題を持つ患者がいる可能性を考えた。L-セリンは下記のようにこれまでに提唱されている複数の病態仮説とも関連することが予測され、L-セリンとこれら仮説との関係を実際の患者で調べることは統合失調症の病態を考えるうえで意味のあることであると考えている。

予測される統合失調症の病態仮説とL-セリンの関係性は①L-セリンはD-セリンやグリシンの基質である: NMDA受容体機能低下仮説と関連する、②産生が障害されれば神経の発達に障害をきたすことが報告されている¹⁾、③統合失調症ではDNAのメチレーションに問題があることが報告されている¹³⁾、L-セリンはone-carbon metabolismにメチル基を提供する、④統合失調症ではスフィンゴミエリンの問題が指摘されており¹¹⁾、L-セリンはス

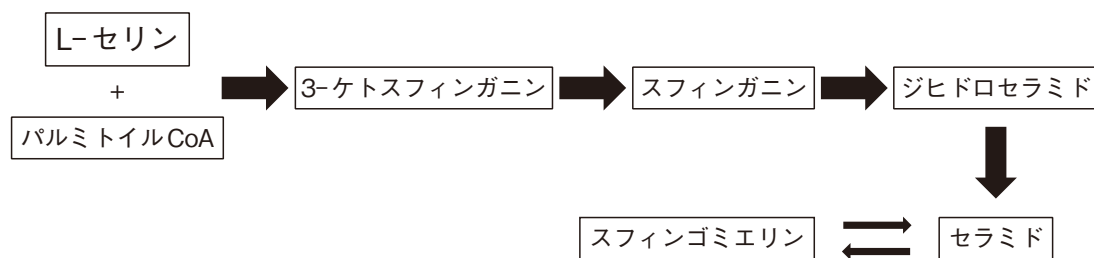


図2 L-セリンよりスフィンゴミエリンの合成系路
(文献5より作成)

フィンゴミエリンなどスフィンゴ脂質合成に必要な物質である。

筆者らは上記の仮説に関連する現象においても検討を行っており、一部報告も行っているが¹⁴⁾、ここではスフィンゴ脂質合成の状態について一部データを紹介したい。

L-セリンは図2のようにスフィンゴミエリンの合成に必要な物質である。スフィンゴ脂質は脂肪酸の長さ、不飽和結合の有無によっていくつかの種類が存在する。筆者らは株式会社リピドームラボ社の提供する LC-ESI/MS/MS によるマルチリン脂質解析によって10種のスフィンゴミエリンについて濃度測定を行った。さらに上記L-セリンよりスフィンゴミエリンの合成系路の中間物質であるセラミド10種類、スフィンガニンの測定も行った。それぞれの物質の総量、L-セリン血漿中濃度と年齢、性別を独立変数、統合失調症の有無を従属変数としてロジスティック回帰分析を行ったところ、スフィンゴミエリンは統合失調症と健常者間で差はなかったが、セラミドとスフィンガニンは有意な差がみられた (in preparation)。これだけで統合失調症の病態を考察することは難しいが、統合失調症患者ではスフィンゴ脂質合成に何らかの特徴を有している一群が存在する可能性を想像させる結果であった。

なお、上記マルチリン脂質解析では実際にはこれらスフィンゴミエリンなどを含む337種類のリン脂質を同時測定している。この結果を主成分分析にて解析し、上位2つの主成分を統合失調症患者と健常者と比較したところ、第二主成分得点において Mann-Whitney U test にて有意差が認められた (in preparation)。

統合失調症患者におけるリン脂質には何らかの特徴が存在する様子であるが、その存在を確認し意味合いを知るにはさらなる検討が必要である。

2. 抗精神病薬の副作用と生物学的特徴

抗精神病薬治療では数多くの副作用が認められ、その頻度や種類は薬剤ごとに多少の特徴がある様子である。しかし、これら副作用とされる現象を詳細にみていくと、なかには薬剤投与と関係がなく症状が生じているように思われる症例も存在する。例えば統合失調症患者は抗精神病薬治療を行う以前から耐糖能異常を伴っている可能性が繰り返し報告されており⁷⁾、治療薬の副作用とされる現象が統合失調症患者において元来持つ生物学的な脆弱性と関連している可能性が考えられる。こうした発想のもと、いくつかの研究を行っておりこれまでの結果を紹介する。

a. QT 間隔延長

抗精神病薬には心電図上における QT 間隔を延長させる効果があることが知られており、抗精神病薬ごとにそのリスクが異なる可能性も示されている¹⁵⁾。筆者らは抗精神病薬と QT 間隔との関係調べていたが、その際統合失調症患者では抗精神病薬を服用してなくても健常者より QT 間隔が延長している可能性を見いだして報告した³⁾。この結果から、統合失調症患者の一部では QT 間隔に関係する遺伝子の変異を伴い、なおかつその変異が疾患の病態とも関係している可能性があるのではないかと考えた。実際、抗精神病薬による QT 延長は抗精神病薬と Kv11.1 (遺伝子名: KCNH2, 遅延整流性カリウム電流の遅い成分) の親和性と関係していることが報告されており⁴⁾、統合失調症患者の中枢神経における KCNH2 バリエーションの発現が健常者とは違っていることが報告されている²⁾。こうした報告は KCNH2 が統合失調症の病態に何らかの関係がある可能性を示唆しているようにもみえる。

そこで筆者らは統合失調症患者104人を対象に KCNH2 遺伝子のリシークエンスを Ion PGM を用いて行ったが、明らかな結果は得られなかった。し

かし血中の mRNA 発現量は統合失調症患者のほうが上昇しているとの結果も得ており (統合失調症患者 65 人, 健常対象者 40 人, β -actin による半定量化, in preparation), KCNH2 が統合失調症の病態と何らかの関係があるのかもしれない。

b. 不随意運動

ジストニアやジスキネジアといった不随意運動は抗精神病薬の副作用として生じることがよく知られている。しかし一方で統合失調症患者では抗精神病薬を使用する前から不随意運動が生じる症例があることが古くから知られている^{10, 16)}。また, これら総説内に記載されているとおり, 不随意運動の強度と精神症状との間に関係がある可能性も指摘されている。いずれにせよ, 不随意運動は統合失調症の症状の一部である可能性が指摘されている。そうしたなか, 筆者らはニーマンピック病 C 型 (Niemann-Pick disease type C: NPC) を疑う症例を経験した (in preparation)。実際統合失調症と診断されていた症例が実は NPC であったとする 3 症例の症例報告がわが国からなされている⁶⁾。以前より NPC は統合失調症様の症状を呈することが知られている。こうした症例は何らかの身体症状を呈しないと NPC と疑われない。そこで筆者らは一般的な統合失調症患者を対象に NPC も血中マーカーになり得るとして報告されている物質の測定を行った。その結果異常値を呈する患者を見いだした。ただし異常値を示す患者は NPC を疑う症状は呈しておらず, 反対に不随意運動を呈していた患者では異常値を示す者はいなかった (in preparation)。こうした結果の判断は難しいが, 統合失調症と診断されている患者の中には NPC 患者が存在する可能性が残されているとも考えられる。

おわりに

統合失調症の病態は未だ明らかになっていない。本稿では稀な生物学的な現象や副作用に関連する現象を追求する方法が統合失調症病態解明の糸口になる可能性について筆者らの試みを紹介した。実際, すでに大規模な数の患者を対象として, 稀な遺伝子変異が統合失調症の病態と関連するとの研究報告がなされている¹²⁾。DSM-5 や ICD-11 診断基準は臨床的に有用であるが, 患者個々の特徴に焦点を当てる試みは, こうした診断基準の方法論をいずれは過去のものにし, より有用性が高い診断基準に至ることができるのかもしれない。実際にはここまで大げ

さな将来予想は当たらなくても, 上記試みが病態解明の一端にでも関与できればと考える。

本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Acuna-Hidalgo R, Schanze D, Kariminejad A, et al (2014) Neu-Laxova syndrome is a heterogeneous metabolic disorder caused by defects in enzymes of the L-serine biosynthesis pathway. *Am J Hum Genet*, 95 : 285-293.
- 2) Crumb WJ Jr, Ekins S, Sarazan RD, et al (2006) Effects of antipsychotic drugs on I (to), I (Na), I (sus), I (K1), and hERG : QT prolongation, structure activity relationship, and network analysis. *Pharm Res*, 23 : 1133-1143.
- 3) Fujii K, Ozeki Y, Okayasu H, et al (2014) QT is longer in drug-free patients with schizophrenia compared with age-matched healthy subjects. *PLoS One*, 9 : e98555.
- 4) Huffaker SJ, Chen J, Nicodemus KK, et al (2009) A primate-specific, brain isoform of KCNH2 affects cortical physiology, cognition, neuronal repolarization and risk of schizophrenia. *Nat Med*, 15 : 509-518.
- 5) 上代淑人, 清水孝雄 (2011) イラストレイテッドハーパー・生化学原著 28 版. 丸善, 東京
- 6) Kawazoe T, Yamamoto T, Narita A, et al (2018) Phenotypic variability of Niemann-Pick disease type C including a case with clinically pure schizophrenia : a case report. *BMC Neurol*, 18 : 117.
- 7) Mizuki Y, Sakamoto S, Okahisa Y, et al (2021) Mechanisms underlying the comorbidity of schizophrenia and type 2 diabetes mellitus. *Int J Neuropsychopharmacol*, 24 : 367-382.
- 8) Ozeki Y, Pickard BS, Kano S, et al (2011) A novel balanced chromosomal translocation found in subjects with schizophrenia and schizotypal personality disorder : altered l-serine level associated with disruption of PSAT1 gene expression. *Neurosci Res*, 69 : 154-160.
- 9) Ozeki Y, Sekine M, Fujii K, et al (2016) Phosphoserine phosphatase activity is elevated and correlates negatively with plasma d-serine concentration in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 237 : 344-350.

- 10) Pareek P, Bhojraj TS, Montrose DM, et al (2010) Involuntary movements and their correlates in first-episode psychoses. *Acta Neuropsychiatr*, 22 : 262-263.
- 11) Schmitt A, Wilczek K, Blennow K, et al (2004) Altered thalamic membrane phospholipids in schizophrenia : a postmortem study. *Biol Psychiatry*, 56 : 41-45.
- 12) Sekiguchi M, Sobue A, Kushima I, et al (2020) ARHGAP10, which encodes Rho GTPase-activating protein 10, is a novel gene for schizophrenia risk. *Transl Psychiatry*, 10 : 247.
- 13) Srivastava A, Oluwagbenga O, Qian J, et al (2021) Epigenetics of Schizophrenia. *Psychiatry Res*, 305 : 114218.
- 14) Takano Y, Ozeki Y, Sekine M, et al (2016) Multi-regression analysis revealed a relationship between l-serine and methionine, a component of one-carbon metabolism, in the normal control but not in the schizophrenia. *Ann Gen Psychiatry*, 15 : 23.
- 15) Taylor DM, Barnes TRE and Young AH (2021) AN-TIPSYCHOTIC ADVESE EFFECT, EEG changes- QT prolongation The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 14th edition. Wiley-Blackwell, Hoboken, pp141-148.
- 16) Whitty PF, Owoeye O and Waddington JL (2009) Neurological signs and involuntary movements in schizophrenia : intrinsic to and informative on systems pathobiology. *Schizophr Bull*, 35 : 415-424.

■ ABSTRACT

Does research on schizophrenia with rare characteristic findings contribute to “understanding schizophrenia”?
— Consideration from specific cases such as chromosomal translocations and side effects by medications —

Yuji Ozeki, Kumiko Fujii

Department of Psychiatry, Shiga University of Medical Science

Despite advances in the treatment of schizophrenia, there are still limitations, and we have wondered if clarifying the pathophysiology of schizophrenia might help solve such problems. We are investigating the biological pathogenesis of schizophrenia by following phenomena that may be related to the pathophysiology of schizophrenia. Here, we present our attempts using chromosomal translocations and the side effects of antipsychotic drugs as clues.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 34 (4) : 140-144, 2023)
