

未服薬統合失調症患者の死後脳前頭前野におけるヘモグロビンタンパク量の変化

柳 雅也¹⁾, Carol A. Tamminga²⁾, 白川 治¹⁾

1) 近畿大学医学部精神神経科学教室

2) Department of Psychiatry, University of Texas Southwestern Medical Center

【研究の背景】

統合失調症は多因子が関わる複雑疾患であり、その病因はいまだ明らかにされていない。現在のところ、さまざまな遺伝や環境要因がそれぞれ小さな寄与危険度を持ちながら発症に関わるとする説が有力である。一方で精神科の臨床においては、ほぼすべての統合失調症患者に抗精神病薬が用いられており、そのすべての抗精神病薬がドパミン 2 受容体阻害作用を有するという事実がある。このことは、統合失調症にはその発症因子の種を問わない、ある共通した病態が存在する可能性を示唆している。一方、これまでの統合失調症の死後脳研究で、前頭前野における様々な分子生物学的、細胞形態学的変化が報告されており、前頭前野は統合失調症の病態を考えるうえで主要な脳領域のひとつであることがわかっている。

【目 的】

抗精神病薬未服用の統合失調症患者の前頭前野に共通してみられるタンパク量変化を検索し、同定する。

【方 法】

テキサス大学サウスウエスタンメディカルセンターの Dr. Tamminga が主宰する死後脳バンク、Dallas Brain Collection より、死亡前少なくとも 2 か月間は抗精神病薬を服用していない統合失調症患者の死後脳で、なおかつクオリティーの高いもの(死後経過時間 24 時間以内、RNA integrity numbers 6.9 以上)を用いて SDS-PAGE をおこない、統合失調症群に量的変化のみられるタンパクのスクリーニングをおこなった。

【結 果】

抗精神病薬未服薬の統合失調症患者 8 名および精神疾患の既往のない対照群 8 名の背外側前頭前野を用いて SDS-PAGE をおこない、非特異的染色をおこなった結果、12kDA あたりに位置する隣接した 2 本のバンドが多く、統合失調症患者で強いシグナルを有していることを見いだした。この隣接したバンドを一つずつ切り出し、ABI 494 protein sequencer を用いて N 末端のアミノ酸配列解析をおこない、得られたアミノ酸配列をタンパクのデータベース、UniProt (<http://www.uniprot.org/uniprot/>) に照らし合わせたところ、それぞれヘモグロビン α サブユニット(HBA)とヘモグロビン β サブユニット(HBB)であることが判明した。次に HBA と HBB の抗体を用いてウエスタンブロッティングをおこない、未服薬統合失調症群の背外側前頭前野における HBA と HBB の増加を確認した。さらに、統合失調症の抗精神病薬服薬群においてウエスタンブロッティングをおこなったところ、HBA、HBB ともに対照群との有意差は認めなかった。

【考 察】

HBA と HBB はヘモグロビンの主要なサブユニットであり、成人のヘモグロ빈は主にこの 2 種類のサブユニットによって構成されていることから、本研究で見いだされた HBA と HBB の増加はヘモグロ빈の増加、すなわち脳血流の増加を反映したものと考えられる。実際この所見は、抗精神病薬未服用の統合失調症患者では前頭葉の血流が増加しているという、これまでに報告されてきた脳画像研究の所見と一致する¹⁾。本研究で明らかにされた、統合失調症の前頭葉における大きなタンパク量変化のひとつがヘモグロ빈であったという事実は、統合失調症の病態の中で最も捉えやすい変化の一つが脳血流の変化であるということを示唆している。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本死後脳研究によって得られた結果は、functional MRI や near - infrared spectroscopy (NIRS) など、脳血流の変化を指標にした統合失調症研究の正当性を裏付けるものであると考えられる。

【参考・引用文献】

- 1) Goozée R, Handley R, Kempton MJ, Dazzan P. A systematic review and meta-analysis of the effects of antipsychotic medications on regional cerebral blood flow (rCBF) in schizophrenia: Association with response to treatment. *Neurosci Biobehav Rev.* 43C:118-136, 2014.