

主要な精神疾患患者の脳脊髄液におけるニューロマーカースのプロテオミクス探索

秀瀬真輔

帝京大学医学部 精神神経科学講座

【研究の背景】

私はマルチプレックス・イムノアッセイを用いて統合失調症の脳脊髄液中ニューロマーカースを明らかにした¹⁾。Proximity Extension Assay (PEA) 法はマルチプレックス・イムノアッセイを改良して分子群全体を高感度かつ特異的に同時測定することを可能にした新しい測定技術である。本研究では PEA 法を用いて主要な精神疾患患者の一つであり、かつてエミール・クレペリンによって早発痴呆と呼ばれた統合失調症患者の脳脊髄液でアルツハイマー型認知症を代表とする神経変性疾患のニューロマーカースがどの程度変化することで病態に関与しているのかを調べることにした。

【目的】

PEA 法で得られたプロテオミクスデータと統合失調症の診断及び症状との関連を調べて、特性マーカースないし状態マーカースとなる有用な脳脊髄液中ニューロマーカースを見出すことができるかを明らかにする。既に器質性とされている認知症の重要分子群を現在はまだ非器質性とされる統合失調症の脳脊髄液に適応して、統合失調症と認知症の共通点や相違点を調べる。そして、「果たして本当に統合失調症は非器質性の精神疾患であるのか？ そうではなく適切な技術が用いられれば器質因を見出すことができるのか？ さらにその知見に基づいた臨床応用が可能であるのか？」を明らかにする。

【方法】

対象は統合失調症患者 97 名 (平均年齢 38.8 ± 10.3 才、男性 60 名 女性 37 名) と健常対照者 71 名 (平均年齢 46.9 ± 15.4 才、男性 42 名 女性 29 名) であった。

- ① PEA 法による認知症・神経科学関連タンパク質の測定: 脳脊髄液中ニューロマーカースとなり得る分子群を Olink® Target 96 Neurology Panels (神経発達、軸索ガイダンス、シナプス機能、またはアルツハイマー型認知症などの特定の状態に関与する 92 分子) で同時測定した。
- ② 統合失調症患者と健常対照者で差異を示す特性マーカース探索: 統合失調症患者と健常対照者との間に有意差を示す脳脊髄液中の認知症・神経科学関連タンパク質を調べた。
- ③ 精神症状と相関を示す統合失調症の状態マーカース探索: 陽性・陰性症状評価尺度 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) で測定される精神症状と有意な相関を示す脳脊髄液中の認知症・神経科学関連タンパク質を調べた。

【結果】

脳脊髄液中 cadherin 3、Fc receptor like 2、granzyme A、N-acylethanolamine-hydrolyzing acid amidase、plexin-B1、secreted frizzled related protein 3 値は統合失調症患者で健常対照者と比べて低かった ($p < 0.05$)。脳脊髄液中 brevican core protein、beta-nerve growth factor、carboxypeptidases A2 and M、OX-2 membrane glycoprotein、epithelial discoidin domain-containing receptor 1、growth/differentiation factor 8、mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor、MAM domain-containing glycosylphosphatidylinositol anchor protein 1、N-acylethanolamine-hydrolyzing acid amidase、nephrilysin、

neuropilin-2、neuronal cell adhesion molecule、neutral ceramidase、BDNF/NT-3 growth factors receptor、NT-3 growth factor receptor、platelet-derived growth factor receptor alpha、plexin-B3、repulsive guidance molecule A、roundabout guidance receptor 2、testican-1、Thy-1 membrane glycoprotein、WAP、Kazal、immunoglobulin、Kunitz and NTR domain-containing protein 1 値は統合失調症患者の PANSS 陽性スコアと正に相関し、脳脊髄液中 protogenin 値は PANSS 陰性スコアおよび総合精神病理スコアと負に相関した($p < 0.05$)。

【考 察】

統合失調症の特性マーカー6 分子、状態マーカー24 分子が本研究で示唆された。これらのニューロマーカーとしてのエビデンスを裏付けるための前臨床研究や縦断的臨床研究が今後は期待される。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

新技術である PEA 法の活用による統合失調症の脳脊髄液中ニューロマーカー探索を通じて、主要な精神疾患と神経疾患・認知症との間で、共通もしくは相違する分子病態を示唆した。脳神経科学を基盤とする両分野の橋渡しの研究と考えられ、新たな臨床検査法や薬物療法の開発による統合失調症の予後改善、あるいは統合失調症から認知症への移行プロセス防止のための介入方法への足掛かりとして、既に日本が迎えている超高齢社会に対して将来的に貢献できるかもしれない。

【参考・引用文献】

1. Shinsuke Hidese (corresponding author), Kotaro Hattori, Takako Enokida, Megumi Tatsumi, Ryo Matsumura, Hiroshi Kunugi Cerebrospinal fluid neuromarker levels in patients with schizophrenia: a multiplex immunoassay study with a large sample **Psychiatry and Clinical Neurosciences** (2025) 79 (8): 488-495 doi: 10.1111/pcn.13848
2. Shinsuke Hidese (corresponding author), Kotaro Hattori, Takako Enokida, Megumi Tatsumi, Ryo Matsumura, Hiroshi Kunugi Cerebrospinal fluid neuromarker levels in patients with schizophrenia and healthy controls: a proximity extension assay study *in preparation*