



## 神経精神医学講座

# 統合失調症の病態解明を目指して、 統合的研究を展開



主任教授 矢部 博興

当講座は、生物学的精神医学と心理社会的方法論の双方のバランスを考えながら、精神科臨床と精神医学研究を行ってまいりました。つまり、精神現象は脳機能の産物であるという考えに立ち、精神生理学的、精神薬理学的、組織病理学的(死後脳)、神経画像などの研究を行うと同時に、異常な精神状態が心理・社会的要因との相互作用によって発現する機序を明らかにすることを目指しています。さらに、心理士、作業療法士、社会保健福祉士、看護師などとの多職種共同での活動を大切にして、児童思春期精神疾患、てんかん、認知症、リエゾン精神医学など多様な診療や研究活動を発展させています。

身体医学と同様に精神医学でも正確な診断のために多種の検査を施行しますが、血液検査も、髄液検査も、頭部CTやMRI、fMRI、NIRS、脳波、脳磁図等、いずれも残念ながら診断確定的な所見を提供できない事が少なくありません。脳炎の髄液検査、器質性精神障害の頭部CT・MRI、てんかん精神病の脳波・脳磁図などの例外はあるものの、診断バイオマーカーの不足、欠落は精神医学の大きな問題です。上述した生物学的的手法を、同一の精神疾患、精神医学的現象に統合的に適用することによって、精神医学の解明や診断バイオマーカーの開発に取り組んでおります。

以下に、当講座が行っている統合失調症に関する統合的な研究の一つとして上側頭回プロジェクトをご紹介します。

**精神生理学的研究**では、認知機能低下を示す統合失調症で異常が報告されているミスマッチ陰性電位(MMN)を研究しています。様々な音変化を無意識的に自動的に検出する神経機構を反映するMMNは、発生源や発生機構の同定、環境安定性、心理課題が不要であることから臨床応用が期待されております。Newcastle大学との共同研究では、持続長の音変化に対するMMNが統合失調症の異常を検出する能力が特異的に高いことを明らかにしました(Todd, Yabuら, 2007)。これは、以前から当講座が提唱しているTWI(時間統合窓理論)(Yabuら, 1997, 1998; Asanoら, 2015; Shigaら, 2011)によって説明できます。特に、持続長MMNが精神病発症危険状態(ARMS)から統合失調症発症への転換を予測するバイオマーカーとなることが期待されています(Näätänen, Shiga, Yabuら, 2015)。

**精神薬理学研究**では、NMDA受容体拮抗薬によってMMNが著しく減衰することからNMDA受容体機能を反映することが明らかにされています。当講座

では遺伝子・薬理学的観点からもMMNを研究していますが、薬剤変更時の血漿中ドパミン代謝産物HVAと持続長MMNの振幅が相関することを見出しました(Shiga, Yabuら, 2017)。

**脳画像研究**では、MMN発生源が上側頭回にある一次聴覚野近傍に同定されています。当教室では、Newcastle大学との共同研究で統合失調症では持続長MMN減衰と上側頭回灰白質減少が有意な相関を示すことを明らかにしました(Michie, Yabuら, 2008)。

**死後脳研究**では、当講座が運営している福島精神疾患死後脳バンクに集積されているリソースを用いて、細胞組織化学的研究やゲノム、エピゲノム、タンパク解析などオミックス研究を行っております。これまでの死後脳研究では上側頭回は注目されてきませんでした。当講座では、上側頭回でドパミン-グルタミン酸系神経伝達に関わるCN(カルシニューリン)やDARPP-32陽性ニューロンや陽性グリア密度の有意な低下を見出しました(Kunii, Yabuら, 2011; Wada, Yabuら, 2017)。

**磁気刺激研究**では、近年磁気刺激がうつ病や幻聴の治療に用いられるようになりました。中でも低頻度磁気刺激による幻聴改善は大変興味深いものですが、この刺激の前後で持続長MMNが一過性の振幅減衰を示すことを見出しました(Oshima, Yabuら, 2017)。

以上のように、MMN変動という精神生理学的現象と薬理、組織、画像、磁気刺激などを統合的に適用して統合失調症の病態を明らかにすることを目指しております。

