

統合失調症とモデル動物でのサイトカインシグナル異常

—創薬ターゲットの可能性—

新潟大学 脳研究所
教授 那波 宏之

統合失調症は、ヒトの人口の1%に発症する精神疾患であり、遺伝学、分子生物学、行動科学、薬理学、疫学を含む多方面より、精力的な研究が現在展開されている。しかし、遺伝学、病理学も疫学も、統合失調症の発症原因やメカニズムを解明したというには程遠く、個々の分野において大きな疑問、矛盾、問題を抱えているのが現実である。この良い機会を利用して、下記の統合失調症のモデル研究の課題点について、肯定論、否定論、両面から積極的な意見交換をしていただきたい。そのなかにあつて我々は統合失調症が母体や生後の感染、炎症に起因するという仮説のもとに、患者研究やモデル動物の研究を展開してきた。その課程で重要な役割を担うと考えられる分子が、炎症性サイトカインであるインターロイキン-1、上皮成長因子、ニューレグリンである。これらのサイトカインはドーパミン神経発達を攪乱したり、シナプス成長を阻害する能力を有する。この仮説の論拠やモデル動物（ラット、マウス、サル）の解析結果を列記するとともに、その問題点を考察することで今後の統合失調症研究の方向性を探りたい。

実際、統合失調症と免疫や炎症とのかかわりが近年注目されるにいたり、免疫系の薬や抗炎症剤などが、統合失調症の薬として転用できるのではと考えられている。まだまだ、賛否の分かれるところではあるがドイツの Mullar 博士らはプロスタグランジン合成酵素阻害剤（セレコキシブ）をリスペリドンと共投与して、その有効性を主張している。また、本邦では島根医大の研究者らが、抗炎症作用を有するミノサイクリン（抗生物質）の統合失調症患者への投与実施し、緊張型での治療効果を報告している。実際、リウマチ、癌、自己免疫疾患を中心に、サイトカイン炎症シグナルを分子標的とする新薬が開発の凌ぎを削っている。日本で最初に開発された小胞体肺癌の治療薬、イレッサをはじめ EGF シグナル路を分子標的とする薬物は目白押しである。最新の筆者らの研究では、EGF-ErbB 系のシグナル阻害剤に着目して、新規の抗精神病薬のシーズ研究を実施し、このキアノゾリン系化合物に抗精神病薬活性を見出している。また、ErbB2 阻害活性を有する漢方成分、エモジンは経口で抗精神病薬活性を発揮することも明らかにした。これらの視点から、新規の統合失調症治療薬の開発可能性についても議論を深めたい。

略 歴

那波 宏之 (なわ ひろゆき)

E-mail; hnawa@bri.niigata-u.ac.jp

- 1986年 京都大学医学研究科博士課程終了 (医学博士)
アメリカ合衆国カリフォルニア工科大学・博士後研究員
- 1988年 京都大学医学部・助手&助教授
- 1991年 アメリカ合衆国コールドスプリングハーバー研究所・主任研究員
- 1994年 新潟大学脳研究所・教授

研究分野

分子神経科学、分子精神医学

所属学会

日本神経科学会、日本神経化学会、日本生物学的精神医学会、日本統合失調症学会、
日本脳科学会 他