

## 病態解明と治療法の開発に取り組む

### 難治性の統合失調症に対する

大学院医歯学総合研究科  
精神行動医学分野  
テニユアトラック准教授  
塩飽 裕紀

しわく・ひろき  
東京医科歯科大学難治疾患研究所神経病理学分野所属、東京都立多摩総合医療センター精神神経科所属、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科精神行動医学分野助教などを経て2022年より現職。

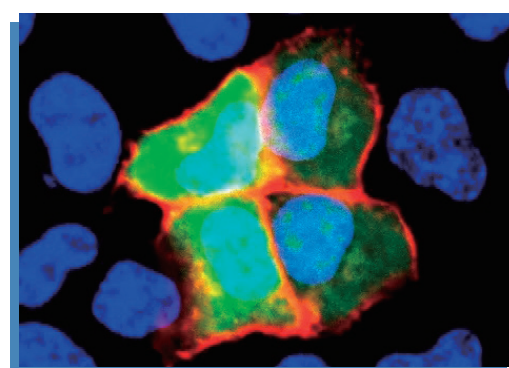
## 統合失調症患者にシナプスを障害する自己抗体が存在することを発見

統合失調症は、幻覚・妄想などの陽性症状、うつや感情の平板化などの陰性症状、認知機能の低下などを呈し、約100人に一人が発症する比較的頻度の高い精神疾患である。しかし、原因は明らかになっておらず、現在の治療薬では十分に治療効果が得られないケースも少なくない。この疾患の病態解明と治療法の開発に取り組んでいるのが、精神行動医学分野の塩飽裕

紀テニユアトラック准教授だ。

「統合失調症とひと口に言っても、さまざまな病態背景を持つ人がいるとされています。現在の治療薬はドパミン仮説に基づいた治療薬で、十分な効果が得られない症状や患者さんのためには、それ以外の病態を明らかにする必要があります。そこで我々が注目したのはシナプス分子に対する自己抗体です。近年、脳炎患者さんから

新しいシナプス分子に対する自己抗体が発見されてきています。脳炎に至らないまでも、神経症状や精神症状を呈する場合も報告され、統合失調症の患者さんでも、そのような未知の自己抗体があれば、精神症状につながるのではないかと考えました」



抗NCAM1自己抗体のCell-based assay。NCAM1を発現する細胞（緑）に統合失調症患者の血清（赤）が反応している。

5%の患者の血清・髄液中に、脳炎でも報告のない、シナプス分子NCAM1に対する新規自己抗体を発見した。さらに、患者さんから精製した抗NCAM1抗体をマウスに投与したところ、NCAM1を介したシグナル伝達を阻害し、シナプスの減少や統合失調症関連行動につながることを示した。

「これらの結果から、抗NCAM1抗体は除去すべき治療ターゲットになる可能

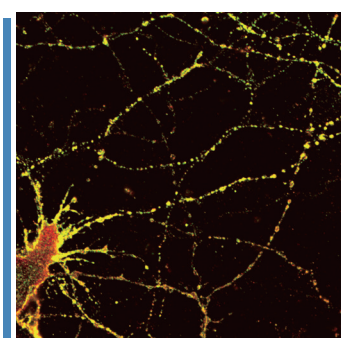
性が考えられます。そのような臨床研究をすることで、どの程度これらの自己抗体が統合失調症の症状に寄与しているか明らかになるとともに、その方法は新しい治療戦略として提案できる可能性があります。さらに、抗NCAM1抗体は約5%の患者さんに陽性でしたが、他の新規自己抗体も見つけていて、当初想定したよりも大きい割合で、自己抗体が統合失調症に関連している可能性が明らかになりつつあります」

## 遺伝子を背景にした分子病態にまで研究ターゲットを広げる

「それでも、自己抗体だけでは、統合失調症の全ての病態はやはり解決しません」

塩飽テニユアトラック准教授は、さらに先を見据えている。統合失調症はさまざまなリスクの遺伝子を背景に発症することが指摘されている。統合失調症は、思春期や青年期に発症することが多く、環境やストレスの関与も想定されるが、それらだけで発症するほど単純な病態ではない。心理的な「心の病気」というよりは、明確に「脳の疾患」である。

「その観点では、基本的な病態アプローチ手法は神経細胞生物学的なもので良いはず。環境やストレスが引き起こす脳の変化も分子の言葉に置き換えられます。自己抗体が産生されるのも、感染症など『環境』を背景にする



神経細胞のNCAM1（緑）とそれに結合する抗NCAM1自己抗体（赤）の重ね合わせ（黄）。

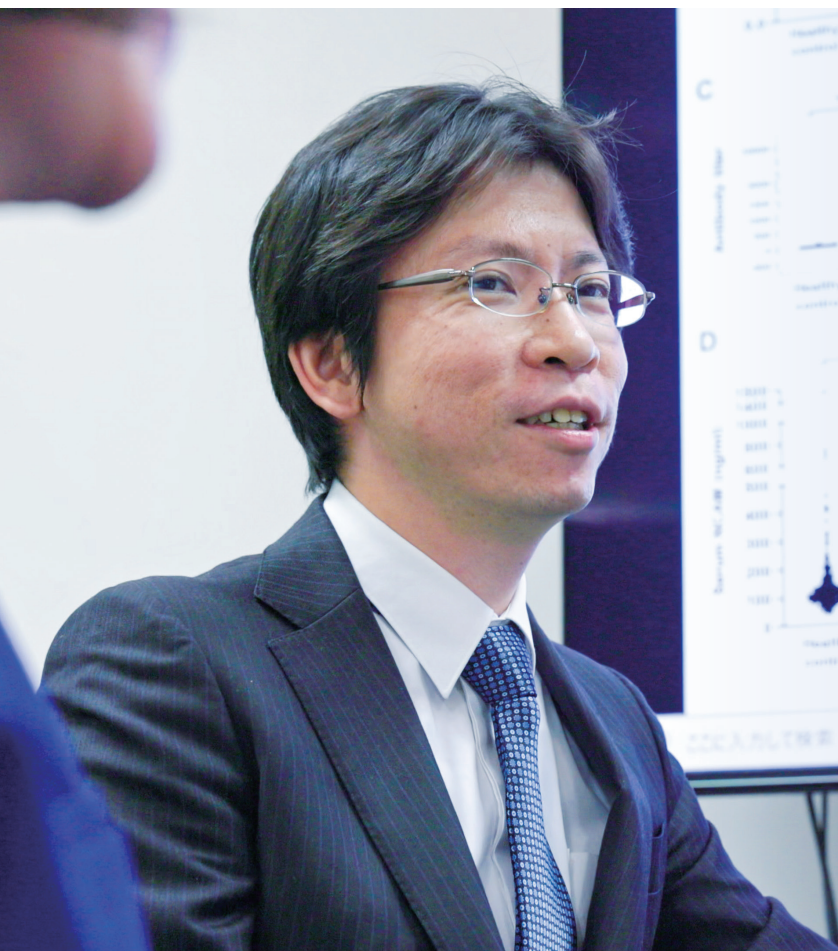
かもしれませんが、遺伝子変異が背景になる可能性もあります」

塩飽テニユアトラック准教授は精神疾患においても分子生物学的な病態研究が重要だという。これまで統合失調症の研究では、薬理的なモデルや遺伝子改変動物によるモデルマウスが使用されてきた。

「近年のゲノム研究の進展で、統合失調症のモデル動物を使用した研究はさらに進むと思います。そのようなモデルと共に、患者さんの情報を統合して、治療や診断に還元できる研究を行っていくことが重要です」

2022年10月にテニユアトラック制度で採用された塩飽テニユアトラック准教授は、統合失調症の自己抗体病態に加えて、自己抗体に起因しない難治性の分子病態にまでターゲットを広げ、病態の解明と新たな治療戦略につなげていくことを目標にしている。

「精神疾患も他の医学領域と同様に分子病態を明らかにすることで、新しい治療ターゲットが明らかになります。テニユアトラック教員として後進の育成にも取り組みながら、難治性精神疾患の病態解明と治療法の開発に尽力してまいります」





「両親の生活習慣で子は変わる」

胎盤を生体情報伝達器官と定義した

新規の胎盤制御性遺伝機構の実証へ

大学院医歯学総合研究科  
生体情報継承学分野  
テニユアトラック准教授  
楠山 譲二

くすやま・じょうじ  
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科助教、ハーバード大学医学部附属ジョスリン糖尿病センター研究員、東北大学学際科学フロンティア研究所助教などを経て2022年より現職。

胎盤から分泌されるタンパク質が  
母親から子への情報伝達因子であることを同定

妊娠中の母親が太っていると、生まれたきた子は通常の生活習慣を送っているにもかかわらず、肥満や糖尿病になりやすくなってしまう。親から子への疾病リスクの伝播は、世代を跨いだ健康格差を引き起こす重大課題である。そこで実践的な予防方策の確立を目指して、妊娠期のみに形成される特徴的臓器である「胎盤」の役割に注目し、胎盤機能を評価し利用する胎盤医学の実現に挑んでいるのが、新設の生体情報継承学分野の楠山譲二・テニユアトラック准教授である。

「私が鹿児島大学歯学部で研究を始めた最初のテーマは、機械的な刺激（メカニカルストレス）が細胞の分化や炎症応答に与える影響でした。研究の進展により、細胞レベルにおけるメカニカルストレスの多彩な役割が分かってきて、次第に、より全身へのダイナミックな作用に興味を持つようになりました。そこで、ハーバード大学医学部附属ジョスリン糖尿病センターに留学し、生体におけるメカニカルストレスの統合点である運動へと研究テーマを変えました。運動学は門外漢でしたが、自分の強みを生かしながら好奇心を持って挑戦できるプロジェクトとして選んだのが「妊娠期の運動効果の子への次世代伝播機構」でした」

楠山テニユアトラック准教授は留学中、運動した妊娠マウスの血中には、母体の運動効果の子へ伝達する物質が存在するのを見つけ、それが胎盤から分泌されるタンパク質（SOD3）であることをマウスとヒトによる実験で同定した。帰国後は東北大学学際科学フロンティア研究所に着任し、妊娠時運動における胎盤機能の研究を継続した。

「運動刺激が体中の臓器に作用することはよく知られていましたが、胎盤も運動に応答する臓器であるという発想は今までになく、自分自身も発見時は非常に驚きました。この研究をきっかけに、胎盤が母体環境を子に伝播する情報インターフェイスであるという仮説を想起し、より広い視点から胎盤の役割を再考しています」

胎盤に集約された運動情報が現世代や次世代にどう伝わるのかを解析し、母親の運動が孫の代にも良い影響を与えることも論文で発表した楠山テニユアトラック准教授。これまでの実験によると、妊娠の運動に適した時期は胎盤の形成がスタートし産科学的に安定期と言われる妊娠14〜15週以降。効果的な運動方法については、多くの妊婦に協力してもらいながら手軽に評価できるデバイスやパラメーターを模索しているという。

両親の生活習慣が子に及ぼす影響にも着目  
歯科分野の研究も視野に入れる

現在は母親の運動だけでなく、父親の運動が子に与える影響についても研究を進めている。胎盤は受精卵から発生するため、母親の卵子や母体だけでなく、父親の精子からの情報も胎盤に作用すると考えられるからだ。さらに両親の運動以外の生活習慣にも着目し、胎盤が子に伝える情報の全容解明を進めている。

また、運動や生活習慣の次世代伝達メカニズムを実証しながら、その成果を実装させていくことが肝要であると考え、楠山テニユアトラック准教授は、運動を社会政策やライフスタイルにいかに関わり込むことができるかが非常に重要だと話す。

「海外でさまざまな妊婦を対象に運動量とSOD3のレベルを測ったところ、例えばカナダでは運動している人としていない人がはっきりしていて、運動量とSOD3の量に強い相関があり、マウス研究の成果をヒトで実証することができました。ところがデンマークの研究では妊婦は、妊娠中の運動量が高い人ばかりで、大部分が高いSOD3レベルを示し

ていました。これはデンマークでは出産前後の休暇が短く、妊娠中も継続的に働いているからだと言われます。このことから、社会福祉の一環としてキャリアが途絶えないようにすることができれば、次世代の健康問題の解決につながる部分もあるのではないかと

考えています。また、出産は両親にとって大きなライフイベントだと思いますので、それを機に少しでも健康に目を向けてもらえるようになることを期待しています」

「私はもともと歯科医なので、今後は口腔の分野でも連携した研究を進めていきたいと考えています。偶然にも本学は私が歯科臨床研修を行った場所です。当時温かい指導をしてくださった先生方に研究でご恩を返せるように、そして本学に新たな息吹を届けることができるように、恵まれた環境での研究に進進したいと思います」

