故・倉知正佳先生「統合失調症の基本病態と治療薬開発の方向性」について

川﨑康弘

はじめに

「統合失調症は青年期に好発し、しばしば慢性に経過することから、患者や家族の人生に深い影響を及ぼす。この疾患を予後良好な疾患にするためには、何をすればよいのだろうか。」2016年に上梓された「“脳と心”からみた統合失調症の理解」(倉知, 2016) において、著者である倉知正佳富山大学名誉教授はこのように問いかけて、緻密な思索を展開しています。そして「それぞれのテーマの決着がついておらず、さらなる研究が必要なことを再認識させられた」と、あとがきで述べておられます。2019年11月に石川県金沢市で開催された、第23回日本精神保健・予防学会学術集会の特別講演として企画された「統合失調症の基本病態と治療薬開発の方向性」は、発刊後も続けられた探求の軌跡を示す内容と言えましょう。本稿は講演開催までの経緯と、講演の概要を報告するものですが、今後、学術論文として内容が報告される可能性も考慮し、研究の詳細にまで触れることは控えることとしました。

講演までの経緯

倉知先生が新田淳美教授の主宰する富山大学薬学部の薬物治療学研究室と共同で開催してきた神経精神薬理学勉強会を通じて、創薬に向けての研究活動を続けられているということを、勉強会の参加者である上原隆金沢医科大学准教授からも伝え聞いていました。そのため、第23回日本精神保健・予防学会学術集会のプログラムを策定するにあたり、現在進行中の統合失調症の治療や予防に関する研究の経過報告とともに、倉知先生のお考えを伺う絶好の機会となると考え、講演をお願いする計画が立てられました。ただし懸念もあり、その頃に開催された北陸精神神経学会において体調不良のため、共同研究者の上原隆准教授が発表 (倉知ら, 2019) を代読するという事態が生じた直後でもありました。そこで当方の計画を直接お伝えし、倉知先生のご意向を伺うこととしました。その返答は以下の如くであり、

「学会での特別講演のこと、了解しました。お引き受け致します。新規化合物については、ちょうど、5月20日に特許庁への出願を済ませたところです。出願後であれば、出願内容を公表してもよいとのことですので、good timingです。」

倉知先生にとっての懸念材料は特許申請と研究情報開示の問題であり、ご自身の体調のことではな

本論文の内容は第23回日本精神保健・予防学会学術集会で発表したものを中心にまとめた。

The lecture “Pathology of schizophrenia and therapeutic drug development” by the late Masayoshi Kurachi

Yasuhiro Kawasaki
第23回日本精神保健・予防学会学術集会会長／金沢医科大学精神神経科学教授、President of the 23rd Annual Meeting of Japanese Society for Prevention and Early Intervention in Psychiatry / Professor of the Department of Neuropsychiatry, Kanazawa Medical University

かったと、ひとまず安堵することが出来ました。

しかしながら、その後は先生の体調がすぐれず、学会の準備も進まない状況にあると伝え聞いたことから、9月2日に鈴木道雄理事長と入院中の倉知先生のもとを訪ね、特別講演の発表方法につき相談する機会を持ちました。その結果、特別講演はスライドの準備とナレーションを録音しておくこととし、当日の先生の体調に合わせ、登壇しての講演から音声付きスライドの再生による講演までの柔軟な対応を行なうこととなりました。講演内容は共同研究者の上原准教授が病床を訪問して協議し、スライドの作成は富山大学の教室で倉知先生の時代から技能補佐員を務めた伊藤博子氏と一氏ご夫妻の援助によったと言います。さらに、ナレーションの録音には倉知先生の甥である金沢大学医薬保健研究域医学系分子遺伝学の倉知慎教授の応援によるところ大であったとのことでした。諸氏の積極的な支援により、スライド作成は漸次完成に向かい、10月28日の夕方に学会事務局長の上原准教授のもとにメールが届きました。

多大なお世話になっております。お蔭様で、昨日録音を終えました。特別講演の抄録の概要をお送りします。

演題名：統合失調症の基本病態と治療薬開発の方向性
概要
1. はじめに
2. 統合失調症の基本病態
3. 治療薬開発の方向性
4. ラフマ茶の可能性
5. 今後

もし、抄録が間に合わない場合は、目次だけとして下さい。 では、よろしくお願い致します。
倉知正佳

という内容でした。スライドの準備が完了したため、それを基に抄録を作成される心づもりであったと思われます。しかしながら、追加の原稿は届かず、項目のみが抄録集に掲載されました。

学会が近づく中、講演当日の用意として、様々な状況における対応が計画されました。コロナ禍にある現在なら遠隔講演や遠隔会議の技術は日常的なものとなっていますが、当時は情報通信技術になじみが無かったこともあり、講師の病状によっては学会場に出向けない場合もあり得ますので、病床と会場をつないで質疑を受ける方法などに苦心しました。たとえ病床からであっても、会場の聴衆と意見を交わせる場が持てることを、第一の目的と考えておりました。しかしながら、誠に残念なことですが倉知先生は11月13日に逝去されましたので、11月29日の特別講演は大会長の代読により行われることとなりました。

講演の概要

講演は、第1部として統合失調症の長期転機の概況について述べられ、第2部では統合失調症の基本

病態について陽性症状、陰性症状、認知機能障害からなることを説明したのちに、患者の長期予後を改善させるためには陰性症状や認知機能障害を改善する新規治療薬の開発が課題であると述べられました。新規治療薬の開発のために、統合失調症に生じている神経生物学的変化に着目したところ、ことに視床－前頭葉障害の説明となり得るグルタミン酸受容体機能低下が陰性症状、認知機能、社会的転機と関連することが推定されました。

第3部の治療薬開発の方向性では、これまでのドーパミン過剰神経伝達の阻止とは異なるアプローチとして、抗精神病薬の神経保護作用に着目しました。その結果、脳組織の変化としてパルブアルブミン陽性ニューロンの減退がみられることから、神経保護作用を有した薬剤が奏功する可能性があると推定されました。これを受けて抗精神病薬の抗酸化ストレス作用に着目して研究がすすめられました。

統合失調症における神経細胞の障害に対して、抗酸化作用にも留意して神経細胞保護を図ることが治療薬の候補となると考えられます。そのため、抗酸化作用を有するアポシニンと、神経保護作用を有するタンドスピロンから派生した新規化合物を樹立しました。化合物の評価のために新規の評価系も確立し、統合失調症動物モデルに派生化合物を投与して行動面の評価、生化学的変化として抗酸化物質であるグルタチオン脳内濃度、組織学的変化として免疫組織染色を用いました。新規化合物投与により内側前頭前野のグルタチオン脳内濃度が減少することから生化学的変化を改善する可能性が示唆されました。

第4部ではラフマ茶の可能性について述べられています。ラフマは中央アジアからヨーロッパ温帯地方に自生する宿根草です。アポシニンはラフマ茶から抽出された化合物で不眠、高血圧、神経衰弱に使用すると中国薬典に記載されています。ラフマ茶は特定健康食品として市販されておりますので、説明と同意を得た一名の患者さんにラフマ茶を摂取させ病状の推移を観察しました。服用4から5ケ月後より朝の早起きが出来るようになりデイケアやショートステイに行きたいと積極性が出現してきました。これを受けて6名のオープンスタディをおこなったところ認知機能を有意に改善する可能性が示されました。

第5部の今後の展望では、統合失調症患者の一部の下位群において発症予防が可能となることを期待し、以下の3点が今後の研究の方向として強調されました。すなわち、統合失調症の基本病態について酸化ストレスを指標にした適応下位群の同定を進めたい。神経保護作用を重視した新規治療薬の必要性を強調したい。ラフマ茶による統合失調症治療の可能性を二重盲検試験などで追及したい、と述べておられました。

おわりに

発表の終わりに今後の研究計画が述べられていることは、倉知先生の探求は次の里程標に向けて歩み始めていたことがわかります。代読による講演後の質疑では、和歌山県立医大神経精神医学名誉教授の篠崎和弘先生が、倉知先生の同世代から若い先生方へとして発言され、より深い疾病理解のために、著書「“脳と心”からみた統合失調症の理解」を精読されることを薦めておられました。ご逝去が学会直前のことでもあり、倉知先生の講演を目あてに学会参加を決めた方もおられた様子でしたの

で、代読であっても倉知先生のお考えを、報告出来たことは意義があったと考えております。また、倉知先生ご自身のナレーションが録音されたスライドファイルが存在するのですが、残念ながら私はまだ拝聴の機会を得ておりません。どのような思いで今後の展望を語られたのかを、いつか確認できる機会があればと願っております。

【参考文献】

1) 倉知正佳：“脳と心”からみた統合失調症の理解. 医学書院, 2016
2) 倉知正佳、上原　隆、住吉太幹：統合失調症圏障害に対する、ラフマ（apocynum venetum）茶の可能性：理論的根拠と臨床経験. 第196回北陸精神神経学会, 2019