

疾患とはなにか — 喉頭研究は歌劇を解明するか —

糸川昌成

東京都医学総合研究所

世界のメガファーマが精神疾患治療薬の開発から撤退したことが 2011 年の Nature 誌で報じられた。これは小規模サンプルで POC(Proof of Concept : 新しい化合物の投与で症状改善が得られること)が成立しても、被験者を拡大するとプラセボと有意差が出にくくなることが 1 要因とされている。これは精神疾患のゲノム研究が 20 年以上にわたり難航してきた構造 — 小規模被験者集団を用いた第一報告では大きなオッズ比 (相対危険率 : 発症リスクの近似値) を示す遺伝子多型が、メタ解析では小さいオッズ比しか得られない — と酷似している。

この治療薬開発とゲノム研究における paradox は、精神障害がもつ 3 つの固有事情によるものと考えられる。(1) 精神障害が症候群 (定義による集団 : 原因がたくさん混在している) である。(2) 精神障害には体験と因果関係が無い「病気」と、因果関係がある「病気でないもの」がある。(3) 精神障害はモノ (脳) と、コト (出来事、環境、生育歴など) が影響する。

(1) 症候群とは、複数の症状が同時に出現する経験的事実から、それらをひとまとまりとする約束事である。たとえば、1981 年にアメリカで男性同性愛者にカリニ肺炎を伴う免疫低下が報告され、後天性免疫不全症候群(AIDS)と名付けられた。やがて、女性や血友病患者でも同様の症状が報告され、カポジ肉腫なども発見される。すなわち、症候群は定義によって対象が変動する。男性同性愛者であったかと思うと女性であったり、カリニ肺炎が報告されたかと思うとカポジ肉腫であったりする。決着は、1983 年についた。パスツール研究所の Luc Montagnie と Françoise Barré-Sinoussi らによって、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)が発見されたからだ。1983 年を境に、症候群 (類型) が HIV 感染症という疾患 (種) に変化したのである。疾患とは原因から結果が生じる均一な集合である。あくまで、HIV 陽性であるか否かが問われ、男性同性愛者であるか、カリニ肺炎の有無はどちらでも構わなくなる。治療は当然、HIV に対する抗ウイルス薬の投与となる。症候群への対症療法ではなく、原因を標的とした根治療法が可能となったのである。複数の疾患が内包される症候群であるならば、同じ原因の疾患だけを抽出できれば大きなオッズ比の遺伝子が見つかるかもしれない。少なくとも、様々な原因の疾患を混在させたままサンプルを拡大すれば、異なる原因がお互いに打ち消しあって小さなオッズ比の遺伝子しか同定できないのではないか。

(2) ハイデルベルグ学派と呼ばれるドイツ精神病理学の泰斗には、Karl Jaspers と Kurt Schneider がいる。古茶と針間は、Jaspers と Schneider による精神病理の階層原則 (Hierarchieregel) から、精神障害の分類原則について論じた (臨床精神病理 2010)。古茶らは、精神障害には病気と病気でないものがあるとした。

病気(疾患)とは、物理化学的な変化が脳に原因として存在するものことである。たとえば、失恋や失業で憂うつなだけでは、脳に異常がある(疾患)とは言えない。時間が経過すること、友人がなぐさめてくれ、あるいは新しい恋人が見つかることで自然と憂うつは消失する。すなわち、体験(失恋)と症状(憂うつ)の間に、因と果の関係が成立している。一方、失恋がきっかけで生じた抑うつ状態であっても、十分な時間が経過したにも関わらず全く改善がない、新しい恋人が出現しても一向に重篤さが軽減しない場合、体験と症状の間に因と果の関係が成立しないと判断する。Jaspers は、こうした状態を「生活発展の意味連続性の切断」と呼び、失恋から現在の抑うつを発生的に「了解不能」とし、これを疾患の特徴と定義した。

(3) 狭心症は冠動脈という心臓の筋肉に酸素を送っている血管が狭くなって、心臓の筋肉が酸欠になった状態である。酸欠が長引けば、心筋梗塞として筋組織の壊死(物理化学的変化)が始まる。だから、ステントで狭窄部位を広げるか、内胸動脈を冠動脈につなぐバイパス手術によって酸欠状態を解消すれば狭心症は治癒する。狭窄か開通か、酸欠か酸欠でないか。狭心症の発症と治癒は、物質(モノ)の状態ではっきりと決まる。ところが、夫婦喧嘩はモノではない。夫と妻の関係性という状態像、いわばコトである。だから、夫婦喧嘩しているカップルを1万組集めて遺伝子解析しても、夫婦喧嘩の遺伝子は見つからないのだ。もしくは、関連遺伝子(モノ)が統計学的に導かれたとしても、コトの影響でオッズ比は1.5程度と小さいはずだ。不登校、ひきこもり、家庭内暴力、万引きなどもコトである。

われわれは統合失調症という症候群から疾患を抽出する研究を発想し、多発家系の重篤な症例を中心 — モノの要素を強めてコトの要因を排除するため — にエフェクトサイズの大きい遺伝子変異を探索した。その結果、glyoxalase 1 遺伝子に酵素活性を失活させるフレームシフト変異(1塩基欠失のためDNA暗号のフレームがずれてアミノ酸翻訳が失敗)をもった症例を同定した。glyoxalase 1 はカルボニルストレス(終末糖化産物の蓄積)の解毒酵素だったので、当該症例 — フレームシフト変異のために50%量のglyoxalase 1 蛋白しか翻訳されない — では高いカルボニルストレスが認められた。統合失調症を300例ほど調べるとカルボニルストレスが40%で認められた(オッズ比2.5) (*Arch Gen Psychiat* 2010)。カルボニルストレス除去作用をもつ活性型ビタミンB6(ピリドキサミン)を用いた医師主導治験を行い、10例中6例でPANSS(重症度評価尺度)の総スコアに改善が得られた。統合失調症という症候群から、カルボニルストレスをマーカーとして比較的均一な疾患性のある集団を抽出し、それらにピリドキサミンを投与し治療効果を得た(*Psychiat Clin Neurosci* 2018, 臨床試験登録UMIN000006398)。

精神障害は、大学院生や公務員と同じように、定義で囲われた症候群である。だから、大学院生を1万人集めても大学院生の遺伝子が発見できないように、大きなオッズ比もまた得られないのである。精神障害は、コトとモノの要素からできているので、モノのみを研究してもオッズ比は大きくならない。だから、プリマドンナの喉頭を研究しても歌劇が解明できないように、原因解明もまた進まないのだ。