

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08070

研究課題名(和文) 統合失調症における喫煙の自己治療作用への $\alpha 7$ ニコチン性受容体と神経炎症の関与研究課題名(英文) Involvement of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors and neuroinflammation in the self-medicating effects of smoking in individuals with schizophrenia

研究代表者

和久田 智靖 (Wakuda, Tomoyasu)

浜松医科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80444355

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：令和4年度までに統合失調症者群22名、健常者群22名をリクルートし本研究を完遂した。本報告書作成時点までに解析可能な統合失調症者18名と健常者20名のデータを解析した。統合失調症群は平均年齢28.1歳、男女比は10:8、健常群は平均年齢25.9歳、男女比は8:12であった。統合失調症群のQAA結合能は健常群と比較して上昇傾向を示していた。一方DPA713結合能は、統合失調症群と健常者群で有意差は認められなかった。今後、QAA結合能については症状の重症度やDPA713結合能との相関を解析し、関心領域を設定しROI解析を行い、結果を国際英文誌に投稿する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで死後脳研究結果のみであった統合失調症者の $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体の異常が、本研究によりPETを用いてヒト生体内で測定可能となり、さらに、本研究結果から統合失調症者の $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体が健常者と比較して増加している可能性が示された。これまで統合失調症では $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体が減少している仮説が支持されており、本研究結果は期待に反する結果であったことから、 $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体が統合失調症の新規薬剤の標的となり得る学術的意義を検討していく必要があると考えられた。

研究成果の概要(英文)：By FY2022, we recruited 22 subjects with schizophrenia and 22 healthy subjects and completed this study. We analyzed the analyzable data at the time of this report from 18 subjects with schizophrenia and 20 healthy subjects. The schizophrenia group had a mean age of 28.1 years with a male-to-female ratio of 10:8, and the healthy group had a mean age of 25.9 years with a male-to-female ratio of 8:12. The schizophrenia group showed an increase in the binding potential of QAA in the whole brain compared to the healthy group. On the other hand, the binding potential of DPA713 was not significantly different between the schizophrenia and healthy subjects. In the future, we plan to conduct a correlation analysis of the binding potential of QAA with symptom severity and the binding potential of DPA713, as well as an ROI analysis by defining regions of interest, and submit the results to an international journal.

研究分野：精神医学

キーワード：ポジトロン断層法 統合失調症 $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は、10歳代後半から20歳代に好発し、幻覚や妄想といった陽性症状、感情の平板化や意欲の低下といった陰性症状、注意力や記憶力が障害される認知機能障害を主症状とする精神疾患である。現在使用可能な統合失調症治療薬である抗精神病薬の標的はドパミンしかなく、ドパミン以外を標的とする新規治療薬の開発が期待されている。これまでの研究結果から、新規治療薬の標的としてアセチルコリンが注目されている。アセチルコリン受容体にはニコチン性とムスカリン性があり、特定のサブタイプ(ニコチン性は $\alpha 7$ 、ムスカリン性はM1とM4)の活性化が統合失調症に有効である可能性が示唆されている (Jones et al., 2012)。特に、注意や記憶に関連する $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体 ($\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor: $\alpha 7$ nAChR) の活性化作用を有する薬剤は、弱いながらも陰性症状や認知機能障害を改善させる報告がある (Freedman et al., 2008; Lieberman et al., 2013)。

統合失調症の遺伝子研究では $\alpha 7$ nAChR サブユニット遺伝子である CHRNA7 の変異と発症リスクとの関連が示唆されている (Freedman et al., 2001; Leonard et al., 2002)。また、死後脳研究では、大脳皮質や海馬において $\alpha 7$ nAChR 発現量が統合失調症で低下していた報告が散見されており (Freedman et al., 1995; Guan et al., 1999; Marutle et al., 2001; Martin-Riuz et al., 2003)、これらの知見から統合失調症では $\alpha 7$ nAChR 機能が低下している説が一般的であった。しかし、近年の死後脳研究では、CHRNA7 の融合遺伝子で $\alpha 7$ nAChR の機能を変化させる作用を有する CHRFA7A が、統合失調症の大脳皮質で過剰発現していたり (Kunui et al., 2015)、ムスカリン M1 受容体が著しく低下している統合失調症者では、 $\alpha 7$ nAChR の発現量が増加しているなど (Dean et al., 2015)、統合失調症における $\alpha 7$ nAChR の動態は複雑であることが示唆されている。以上より、生体内での $\alpha 7$ nAChR の動向に注目が集まるが、これまでに統合失調症者の $\alpha 7$ nAChR を生体内で調べた報告は、予備的に行われた PET 研究が1つあるのみで (Wong et al., 2018)、統計学的に必要な対象者数で $\alpha 7$ nAChR を調べた報告はない。

また、統合失調症の末梢血では炎症性サイトカインの上昇が多数報告されており、統合失調症では神経炎症の異常がその病態に関与していることが示唆されている。 $\alpha 7$ nAChR はミクログリアなどの免疫に関する細胞にも発現しており、 $\alpha 7$ nAChR の活性化は抗炎症作用を有する (Kalkman and Feuerbach, 2016)。以上より、 $\alpha 7$ nAChR 活性化の治療可能性を解明するためには、 $\alpha 7$ nAChR と脳内活性化ミクログリアとの関連について分析する必要がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は、 $\alpha 7$ nAChR に選択的に結合する放射性リガンドである [^{11}C](R)-MeQAA を用いて、統合失調症者の脳内 $\alpha 7$ nAChR を PET 画像検査で計測し、健常者と比較することで、統合失調症者の $\alpha 7$ nAChR の動向を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 研究対象者の選定

18歳以上の統合失調症者と対照群には、性、年齢を適合させた健常者を選定した。研究対象者は、以下の条件を満たすものとした。

最低6ヶ月抗コリン薬やベンゾジアゼピン系薬を服用していない者、IQが70以上、神経疾患の罹患・既往がない(頭部MRI上、透明中隔などの正常変異も除外)、非喫煙者。統合失調症の診断は、アメリカ精神医学会が定めた診断基準であるDSM-5を用いた。

(2) 心理検査と精神症状の評価

性別、年齢、教育歴を聴取する。心理検査は以下の2つを行った。

ウェクスラー成人知能検査第3版 Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III) : 知能指数を測定し、知的障害がないことを確認。

JART25で病前の知能指数を評価。

統合失調症者は、臨床評価として以下の項目を聴取した。

陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) : 統合失調症の陽性症状と陰性症状の重症度を評価、精神病未治療期間 (Duration of Untreated Psychosis: DUP) : 統合失調症の未治療期間。発病年齢、罹病期間、服薬期間、クロルプロマジン (chlorpromazine: CP) 換算。

(3) PET 画像検査

MRI : PET 撮像に先立ち、3テスラMRスキャナ(Philips社製Ingenia)によりT1強調画像を得た。撮像は slice thickness, 1 mm; 256 × 256 matrices でボリューム撮像とした。

PET : PET 撮像には浜松医科大学先端医学教育研究センター内設置の次世代頭部専用PETスキャナ(浜松ホトニクス(株)製)を用いた。 $\alpha 7$ nAChRを標識するトレーサーである [^{11}C](R)-MeQAAを、同一日に測定する。各トレーサーは3MBq/kg程度の投与量を1分間以内で静注し、それぞれ90分間のダイナミック・スキャンを行った。

画像解析 : PET 画像の解析にはPET画像専用解析ソフトPMOD (PET Technology 製)を用いる。先に撮像したT1強調MRIと、 [^{11}C](R)-MeQAA 画像を、同一の3次元座標空間に一

致させた。各被験者の MRI 上において、統合失調症の死後脳研究で注目されている部位を中心に関心領域 (regions of interest: ROIs) を海馬、尾状核、被殻、小脳の 4 ヶ所設定した。各ダイナミック各関心領域の時間放射活性曲線を測定し、各被験者の半卵円中心白質または脳梁白質を参照領域として、Simplified Reference Tissue Model を用いてそれぞれのトレーサーの結合能を算出した。その後、 $[^{11}\text{C}](\text{R})\text{-MeQAA}$ 結合能の、各パラメトリック画像を作成した。

(4) 統計解析

撮像した画像の全脳レベルでの統計解析を SPM8 により行った。 $[^{11}\text{C}](\text{R})\text{-MeQAA}$ 結合能と各々のパラメトリック画像を T1 強調 MRI の情報をもとに SPM8 内の脳テンプレートへ標準化し平滑化した。その後、統合失調症者と対照者との間における各パラメーターの差の有無、および、 $[^{11}\text{C}](\text{R})\text{-MeQAA}$ 結合能と各臨床症状との相関の有無について検定した。全脳レベルでの多重比較による補正には Family Wise Error (FWE)法を用い、補正後の有意水準を $P < 0.05$ とした。有意な結果が認められた脳部位については、ROI ごとの解析を行った。

(5) 倫理

本研究は、浜松医科大学臨床研究倫理委員会の承認を得た。全ての参加者について、倫理委員会で承認された方法で説明し、研究参加について書面で同意を得た。

4. 研究成果

令和 5 年度までにデータ解析が可能であった統合失調症者 18 名と、年齢と男女比を適合させた健常者 20 名について、その解析結果を以下に示す。

対象者の特徴を表 1、統合失調症患者の臨床的特徴を表 2 に示した。

表 1. 対象者の特徴

	統合失調症	健常者	<i>p</i>
n	18	20	
性(男:女)	10:8	8:12	n.s.
年齢(歳)	28.1(8.1)	25.9(5.7)	n.s.
教育歴(年)	13.4(1.3)	16.2(1.8)	<0.001
JART25	98.7(9.5)	103.7(8.9)	0.11
WAIS-III			
FIQ	83.7(12.4)	105.4(10.2)	<0.001
VIQ	88.6(15.0)	105.9(11.1)	<0.001
PIQ	81.4(11.9)	103.2(11.7)	<0.001

表 2. 統合失調症患者の臨床的特徴

	統合失調症
発病年齢(歳)	22.4(5.9)
罹病期間(月)	70.1(62.9)
未治療期間(月)	15.1(20.0)
CP換算(mg)	275(117.9)
PANSS	
陽性尺度	14.7(5.8)
陰性尺度	18.3(8.1)
総合精神病理尺度	29.4(9.9)
合計	62.4(22.6)

表中の数値は平均(標準偏差)

主な結果は、統合失調症者の $[^{11}\text{C}](\text{R})\text{-MeQAA}$ 結合能が、健常者と比べて、海馬、尾状核、被殻、小脳のいずれにおいても有意に上昇していた(図 1)。これらの結果は、統合失調症者の生体脳内における $\alpha 7$ nAChR の機能異常を示しており、本研究の見解は $\alpha 7$ nAChR を標的とした治療薬開発の前進に役立つ可能性が示唆される。

本研究課題の研究対象者として喫煙歴のある統合失調症者の撮像を計画していたが、本研究期間内にリクルートができず、PET 撮像を行うことができなかった。

今後の展望として、解析に入れられなかったデータを追加して、今回と同様の解析を行うとともに、統合失調症の臨床的特徴や重症度、本研究で同時に撮像した $[^{11}\text{C}]\text{DPA713}$ 結合能: 活性化ミクログリアと $[^{11}\text{C}](\text{R})\text{-MeQAA}$ 結合能との相関について解析を行い、国際英文誌に投稿する予定である。

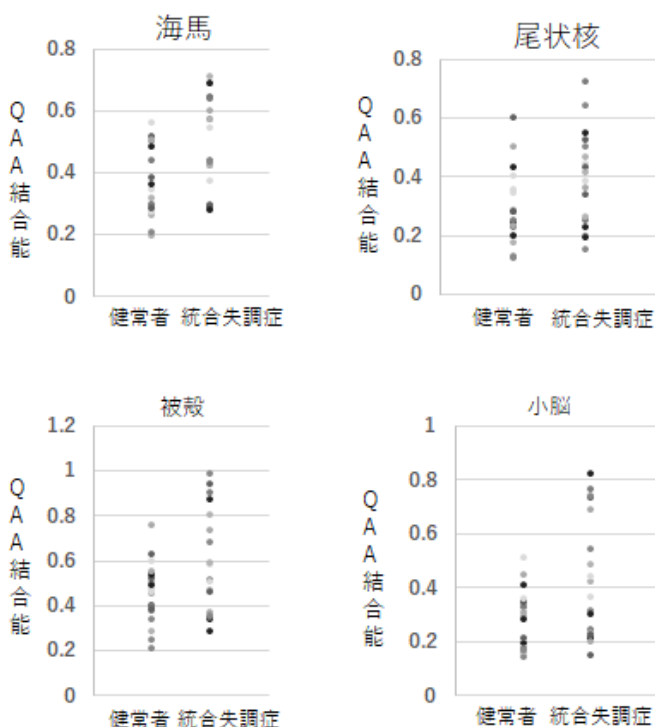


図 1. 各 ROI における QAA 結合能の群間差

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Murayama C, Iwabuchi T, Kato Y, Yokokura M, Harada T, Goto T, Tamayama T, Kameno Y, Wakuda T, Kuwabara H, Senju A, Nishizawa S, Ouchi Y, Yamasue H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Extrastriatal dopamine D2/3 receptor binding, functional connectivity, and autism socio-communicational deficits: a PET and fMRI study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Mol Psychiatry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41380-022-01464-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yokokura M, Takebasashi K, Takao A, Nakaizumi K, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Suzuki K, Nakamura K, Yamasue H, Ouchi Y.	4. 巻 21
2. 論文標題 In vivo imaging of dopamine D1 receptor and activated microglia in attention-deficit/hyperactivity disorder: a positron emission tomography study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Psychiatry.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41380-020-0784-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsudaira T, Terada T, Obi T, Yokokura M, Takahashi Y, Ouchi Y.	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 Coexistence of cerebral hypometabolism and neuroinflammation in the thalamo-limbic-brainstem region in young women with functional somatic syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EJNMMI Res.	6. 最初と最後の頁 29
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13550-020-00617-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Wakuda T, Takei N.	4. 巻 143(3)
2. 論文標題 'Opening doors' for long-term institutionalised patients with schizophrenia in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Psychiatr Scand.	6. 最初と最後の頁 277-278
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/acps.13269.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ikeda M, Takahashi A, Kamatani Y, Momozawa Y, Saito T, Kondo K, Shimasaki A, Kawase K, Sakusabe T, Iwayama Y, Toyota T, Wakuda T, et al.	4. 巻 45(4)
2. 論文標題 Genome-Wide Association Study Detected Novel Susceptibility Genes for Schizophrenia and Shared Trans-Populations/Diseases Genetic Effect.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Schizophr Bull.	6. 最初と最後の頁 824-834
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/schbul/sby140.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yokokura M, Terada T, Bunai T, Nakaizumi K, Kato Y, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Suzuki K, Yamasue H, Ouchi Y.	4. 巻 23
2. 論文標題 Alterations in serotonin transporter and body image-related cognition in anorexia nervosa.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroimage Clin.	6. 最初と最後の頁 101928
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nicl.2019.101928.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Terada T, Yokokura M, Obi T, Bunai T, Yoshikawa E, Ando I, Shimada H, Suhara T, Higuchi M, Ouchi Y.	4. 巻 266(9)
2. 論文標題 In vivo direct relation of tau pathology with neuroinflammation in early Alzheimer's disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neurol.	6. 最初と最後の頁 2186-2196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00415-019-09400-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 和久田智靖、横倉正倫、中泉享子、加藤康彦、亀野陽亮、桑原斉、二ツ橋昌実、吉川悦次、間賀田泰寛、尾内康臣、武井教使、山末英典
2. 発表標題 統合失調症における 7ニコチン性アセチルコリン受容体 : [11C](R)-MeQAAを用いたPET脳画像の予備的研究
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 横倉正倫、寺田達弘、武内智康、中泉享子、加藤康彦、二ツ橋昌実、吉川悦次、山末英典、尾内康臣
2. 発表標題 第1、第2 世代のPET トレーサーを用いた、加齢性変化と認知症におけるミクログリア活性の検討
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 横倉正倫、寺田達弘、武内智康、中泉享子、加藤康彦、二ツ橋昌実、吉川悦次、山末英典、尾内康臣
2. 発表標題 摂食障害患者におけるミクログリア活性について：PET を用いた検討
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	横倉 正倫 (Yokokura Masamichi) (00529399)	浜松医科大学・医学部・助教 (13802)	
研究分担者	間賀田 泰寛 (Magata Yasuhiro) (20209399)	浜松医科大学・光先端医学教育研究センター・教授 (13802)	
研究分担者	尾内 康臣 (Ouchi Yasuomi) (40436978)	浜松医科大学・光先端医学教育研究センター・教授 (13802)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	桑原 斉 (Kuwabara Hitoshi) (50456117)	埼玉医科大学・医学部・教授 (32409)	
研究分担者	山末 英典 (Yamasue Hidenori) (80436493)	浜松医科大学・医学部・教授 (13802)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関