

令和 6 年 5 月 26 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15724

研究課題名（和文）統合失調症の自閉症的特性 / オキシトシン / バソプレシンに着目した治療反応性の検討

研究課題名（英文）Treatment response of schizophrenia focused on the autistic traits/oxytocin systems/vasopressin systems

研究代表者

仲田 祐介（Nakata, Yusuke）

千葉大学・社会精神保健教育研究センター・講師

研究者番号：40836962

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、統合失調症の治療反応性の予測因子として、自閉症的特性やオキシトシン/バソプレシン系システムが関与している可能性を検討する研究である。

方法としては、統合失調症患者を自閉症的特性が高い群と低い群に分類し、精神症状重症度や神経/社会認知機能を測定している。

結果として、自閉症的特性が高い群は低い群と比較し精神症状が重篤であること、社会認知機能障害が重篤であること、さらに、自閉症的特性にはバソプレシン系システムが関連している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

統合失調症と自閉症スペクトラム障害の異同に関する問題は継続的に議論されているが、本研究において、統合失調症の自閉症的特性が統合失調症の治療反応性の予測因子となる可能性が示唆されたことや、バソプレシン系システムとの相関性が示されたことにより、今後の統合失調症と自閉症スペクトラム障害に関する研究において更なる方向性を示すものになると考えられる。また、統合失調症の治療抵抗性に自閉症的特性が大きく関与していることが示唆され、今後の統合失調症における治療の新たな方向性を示すものとなる可能性が考えられる。

研究成果の概要（英文）：This study examined the possibility of autistic traits and the oxytocin/vasopressin systems as predictors of treatment response in schizophrenia.

In this study, the schizophrenia subjects were divided into two groups with high and low autistic traits, and each patients were evaluated the measurements of psychiatric symptom severity and neurocognitive and socialcognitive functions.

The results suggested that patients with high autistic traits have more severe psychiatric symptoms and more severe social cognitive dysfunctions than those with low autistic traits. In addition, the vasopressin systems may be related to autistic traits of schizophrenia.

研究分野：統合失調症

キーワード：統合失調症 治療抵抗性 自閉症的特性 オキシトシン バソプレシン

1. 研究開始当初の背景

統合失調症と自閉症スペクトラム障害 (ASD) は症候学的に、言語学習障害や、思考や行動においてステレオタイプになりやすいなどの共通した特徴をもっているとされ、ASD に特徴的な症状は健常者よりも統合失調症でより頻繁に見られることが報告されている。我々の先行研究でも、特に治療抵抗性統合失調症 (TRS) は ASD と症候学的な相同性が高いことを報告している。

また、近年着目されている社会認知機能障害は、両疾患の中心的な特徴であり、重篤度は両疾患において類似していると言われている。さらに、統合失調症患者ではより重度の ASD 症状が、社会機能および日常生活機能の質の障害と関連していることが報告されている。

これらの流れから近年、統合失調症患者の自閉症的特性を評価する試みがなされている。PANSS autism severity scale (PAUSS) は Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) を元に統合失調症患者の自閉症的特性を定量化するために開発されたツールであり、その有用性や実用性が報告されており、統合失調症の神経心理学的研究や遺伝子研究や画像研究などでも使用されてきている。

ASD においては、その病態とオキシトシン (OT) やバソプレシン (AVP) の関連性が着目されている。OT と AVP はそれぞれオキシトシン受容体 (OXTR) および、バソプレシン受容体 1a (AVPR1a)、バソプレシン受容体 1b (AVPR1b)、バソプレシン受容体 2 (AVPR2) に結合し効果を示す。末梢と中枢で機能するが、中枢への機能として、不安やストレス、社会的絆、攻撃性や報酬などに寄与するとされ、社会的活動における行動の生物学的基盤に重要な役割を果たすとされている。その中枢への作用および、ASD の中核症状が社会性の困難さであることから、近年、これらのホルモンが着目されており、OT では特に OXTR の一塩基変異や末梢 OT 濃度と精神症状との相関性、点鼻 OT の社会機能や社会認知機能の改善効果などが着目されており、AVP に関しても、末梢血 AVP 濃度をを用いた生物学的検討や遺伝学的検討、点鼻 AVP の治療効果などが論じられている。

その中でも遺伝的背景に関しては、AVPR1a 遺伝子の Promoter 領域におけるマイクロサテライト多型である RS1 および RS3 が着目されている。また他にも AVP 系システムに関わるいくつかの一塩基変異で ASD の病態や精神症状との相関性が示唆されている。

統合失調症においても OT 系システムと精神症状 (陽性症状、陰性症状)、神経・社会認知機能などとの関連性や遺伝学的検討などが近年は行われてきている。また治療効果としての点鼻 OT の検証などが行われてきている。一方、AVP 系システムと統合失調症に関しては、精神症状や神経・社会認知機能との関連性、遺伝学的検討、点鼻 AVP 濃度の治療効果を検証している報告などが存在するが、現状では報告が少ない。

このような背景の中で、本研究では統合失調症の自閉症的特性と精神症状重症度や神経/社会認知機能との関連性、OT/AVP 系システムとの相関性の検討を行うこととした。

2. 研究の目的

本研究では、統合失調症の自閉症的特性を PAUSS で評価し、自閉症的特性が高い群と低い群において精神症状重症度や神経・社会認知機能を検討することで、統合失調症の自閉症的特性と治療抵抗性との相関を検討することを目的としている。

さらには、PAUSS と OT/AVP 系システムの相関性を検討することで、OT/AVP 系システムと統合失調症の治療抵抗性との相関を検討することを目的としている。

3. 研究の方法

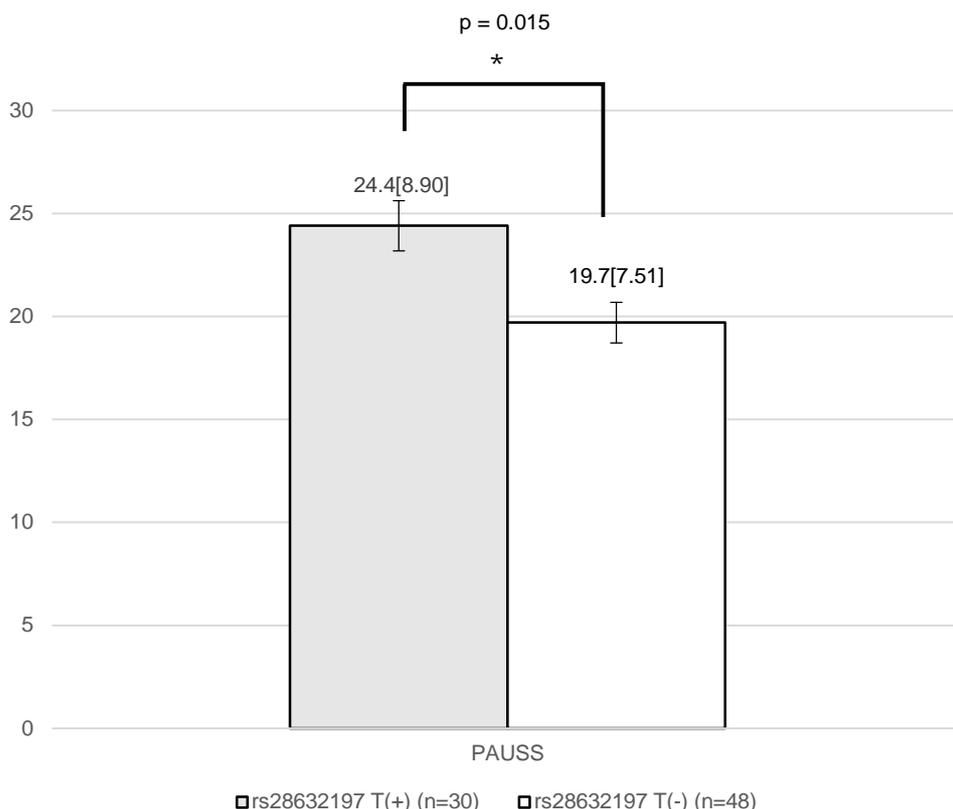
被験者は107名（男性57名、女性50名）で健常者27名、統合失調症患者80名であった。すべての被験者は千葉大学医学部附属病院でリクルートされ、診断はDSM- に基づき診断された。また、千葉大学医学部の倫理審査委員会の審査を受け、承認された。被験者もしくは代諾者には研究に関する十分な内容を説明し、口頭および文書で同意を取得した。

各々の被験者に対して、年齢、性別、発症年齢、罹病期間、病前推定IQなどのデモグラフィックデータが収集された。すべての統合失調症患者にPANSSを用いて、症状重症度を評価した。また、神経・社会認知機能はMATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB)を用いて測定した。自閉症的特性はPAUSSを用いて評価した。PAUSSが30点以上の統合失調症患者群をAutistic phenotype schizophrenia (AU)群と定義し、30点未満の群をNon-Autistic phenotype schizophrenia (NAU)群と定義した。

生物学的指標としては、血清OT/AVP濃度、OXTR/AVP/AVPR1a/AVPR1b遺伝子のSNP、AVPR1a遺伝子のRS1およびRS3、につき調査を行った。

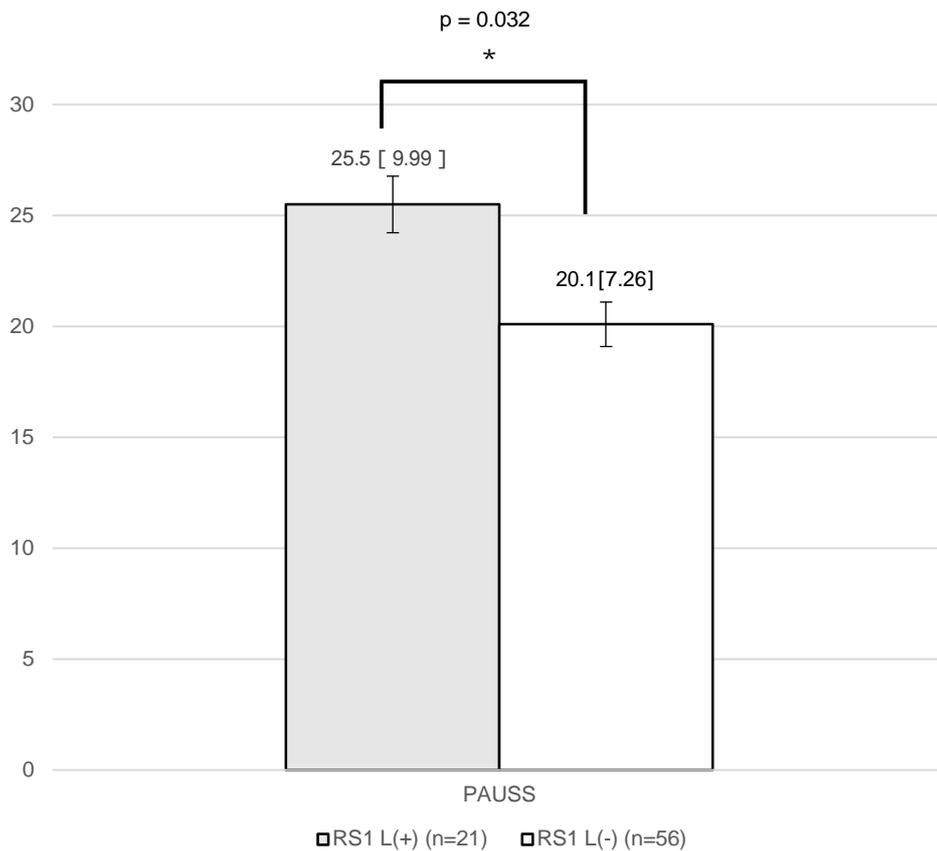
4. 研究成果

健常群27名、AU群17名、NAU群63名で比較を行った。PANSSはすべての項目でAU群がNAU群より有意に高値であった。神経・社会認知機能については、健常者群が他2群より有意に神経・社会認知機能が良好であった。NAU群はAU群と比較し、有意に社会認知機能が良好であった。神経認知機能については、これら2群で有意差は認められなかった。血清濃度については3群間に有意差は認められなかった。健常者群と統合失調症群でも有意差は認められなかった。一塩基変異の検討では、AVPR1bのrs28632197において、PAUSSと有意な相関性が認められた。(Figure1)



(Figure 1)

マイクロサテライト多型の検討では、RS1、RS3 について短鎖(S鎖)、長鎖(L鎖)に分類し検討を行ったが、RS1 の LL/SL(L+) + SS(L-)を比較した検討で、L(+)群の PAUSS の値が有意に高かった。(Figure2)



(Figure 2)

本研究では、統合失調症の自閉症的特性が高い群では精神症状の重症度が高いこと、社会認知機能が不良であることが示唆され、またその自閉症的特性には AVP 系システムの異常が関連する可能性が考えられた。

これらの知見は、継続的に議論されている統合失調症と ASD に関する研究に更なる方向性を示すものと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yamasaki Fumiaki, Kanahara Nobuhisa, Nakata Yusuke, Koyoshi Shinji, Yanagisawa Yuta, Saito Takeru, Oiwa Takahiro, Kogure Masanobu, Sasaki Tsuyoshi, Yoshida Taisuke, Kimura Hiroshi, Iyo Masaomi	4. 巻 37
2. 論文標題 Can brexpiprazole be switched safely in patients with schizophrenia and dopamine supersensitivity psychosis? A retrospective analysis in a real-world clinical practice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Psychopharmacology	6. 最初と最後の頁 992 ~ 1002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/02698811231177268	査読の有無 無
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 Ota Kiyomitsu, Niitsu Tomihisa, Oishi Kengo, Idemoto Keita, Kato Maria, Liu Jing, Tachibana Masumi, Nakata Yusuke, Takase Masayuki, Oda Yasunori, Ishikawa Masatomo, Hashimoto Tasuku, Kanahara Nobuhisa, Iwayama Yoshimi, Toyota Tomoko, Yoshikawa Takeo, Iyo Masaomi	4. 巻 3
2. 論文標題 Taq1A polymorphism in patients with bipolar disorder: A candidate gene study based on the dopamine hypothesis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Psychiatry Research Communications	6. 最初と最後の頁 100124 ~ 100124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.psychcom.2023.100124	査読の有無 無
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 Yano Fumiaki, Nakata Yusuke, Niitsu Tomihisa, Iyo Masaomi	4. 巻 -
2. 論文標題 Japanese youth athletes' mental health and psychological resilience during the COVID-19 pandemic	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sports 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) 10.1024/2674-0052/a000063	査読の有無 無
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 Miyazawa Atsuhiko, Kanahara Nobuhisa, Shiko Yuki, Ozawa Yoshihito, Kawasaki Yohei, Komatsu Hiroshi, Masumo Yuto, Nakata Yusuke, Iyo Masaomi	4. 巻 36
2. 論文標題 The cortical silent period in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis focusing on disease stage and antipsychotic medication	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Psychopharmacology	6. 最初と最後の頁 479 ~ 488
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/02698811221078751	査読の有無 無
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 Masumo Yuto, Kanahara Nobuhisa, Kogure Masanobu, Yamasaki Fumiaki, Nakata Yusuke, Iyo Masaomi	4. 巻 38
2. 論文標題 Dopamine supersensitivity psychosis and delay of clozapine treatment in patients with treatment-resistant schizophrenia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Clinical Psychopharmacology	6. 最初と最後の頁 102-109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/YIC.0000000000000442	査読の有無 無
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 Miyazawa Atsuhiko, Kanahara Nobuhisa, Kogure Masanobu, Otsuka Ikuo, Okazaki Satoshi, Watanabe Yoshinori, Yamasaki Fumiaki, Nakata Yusuke, Oda Yasunori, Hishimoto Akitoyo, Iyo Masaomi	4. 巻 49
2. 論文標題 A preliminary genetic association study of GAD1 and GABAB receptor genes in patients with treatment-resistant schizophrenia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Biology Reports	6. 最初と最後の頁 2015 ~ 2024
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11033-021-07019-z	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 Tsukiji Mariko, Sasaki Tsuyoshi, Nakata Yusuke, Ota Kiyomitsu, Aoki Tsutomu, Hara Koichiro, Mamada Takashi, Nakane Jun, Kogure Masanobu, Seki Ryota, Idemoto Keita, Hashimoto Tasuku, Koishikawa Hiraki, Moriyama Toshihiro, Suzuki Takaaki, Kanahara Nobuhisa, Ishii Itsuko, Iyo Masaomi, Niitsu Tomihisa	4. 巻 62
2. 論文標題 Risk factors for early-phase clozapine discontinuation: A nested case-control study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Asian Journal of Psychiatry	6. 最初と最後の頁 102745 ~ 102745
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajp.2021.102745	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 Kogure Masanobu, Kanahara Nobuhisa, Miyazawa Atsuhiko, Oishi Kengo, Nakata Yusuke, Oda Yasunori, Iyo Masaomi	4. 巻 71
2. 論文標題 Interacting Roles of COMT and GAD1 Genes in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia: a Genetic Association Study of Schizophrenia Patients and Healthy Controls	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 2575 ~ 2582
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12031-021-01866-y	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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 仲田 祐介
2. 発表標題 統合失調症の自閉症的特性と神経・社会認知機能：自閉症スペクトラム障害との比較検討
3. 学会等名 日本精神神経学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山崎史暁、仲田祐介、金原信久、伊豫雅臣
2. 発表標題 治療抵抗性統合失調症（TRS）とアルギニンバソプレシン（AVP）の相関性の検討
3. 学会等名 日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2021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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------