

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月17日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010年度～2012年度

課題番号：22591255

研究課題名（和文） 統合失調症のステージング・ストラテジー確立のための実験研究

研究課題名（英文） Experimental study for staging strategy establishment of schizophrenia

研究代表者

安部川 智浩（ABEKAWA TOMOHIRO）

北海道大学・大学院医学研究科・客員准教授

研究者番号：80301901

研究成果の概要（和文）：

本研究では、第二世代抗精神病薬および気分安定薬やNMDA受容体機能を促進する薬物の効果を、我々の開発した統合失調症の病態モデルを用いて、病態進行中 stage と病態残遺 stage に分けて検討し、stage に応じた適切な薬物療法の確立を目指した。本研究の結果から、細胞外グルタミン酸濃度上昇を阻止する薬剤は病態進行中の阻止効果が期待され、病態進行後の回復効果に関してはグルタミン酸神経系を賦活するような作用が必要である可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

In this study, we divided into the progress pathophysiology-stage and the subsequent residual-stage and examined the effects of second generation antipsychotics, mood stabilizers and medicine which stimulate NMDA receptor function in both stages and this research aimed at the establishment of suitable medication according to stages. From the results of this research, medicine which prevents the increases of extracellular glutamate concentration may have blocking effects in the progressive pathophysiology-stage and medicine which stimulate glutamatergic neurotransmission may recover in the subsequent residual-stage.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神薬理学

キーワード：統合失調症、Staging strategy、薬物療法、病態モデル、実験研究

## 1. 研究開始当初の背景

これまで、統合失調症の薬物療法はドパミン D2 受容体遮断が主作用である抗精神病薬が主体であった。しかし、グルタミン酸神経伝達を調整する薬物の導入がまさに行われようとしており、治療のターニングポイントを迎えている。我々は、新しいグルタミン酸神経伝達を調整する薬剤の効果を予測するためには、動的な視点での統合失調症の病態理解が不可欠であると考えた。包括的な病態進行モデルを提案し、病態進行中 stage と病態残遺 stage を分離し、それぞれの薬剤の効果を検討することで、それぞれの stage に応じた適切な薬物療法の確立ができると考えた。

## 2. 研究の目的

(1) 病態残遺 stage における認知機能障害と治療抵抗性の病態解明。

(2) 病態進行 stage におけるグルタミン酸関連薬剤の効果の解明。

(3) 統合失調症の candidate gene におけるグルタミン酸、グリシンとの関連についての検討。

## 3. 研究の方法

(1) 病態残遺 stage と想定される、METH の反復投与によって成立したプレパルスインヒビションの障害と NMDA 受容体遮断薬に対する行動上の感受性亢進を、第二世代抗精神病薬の olanzapine, risperidone、気分安定薬の lamotrigine, valproate, clonazepam が回復させるかを検討した。

(2) 病態進行 stage における治療抵抗性形成、認知機能障害形成、アポトーシス誘導について検討した。

(3) mglu2/3 agonist、グリシントランスポーター 1 の阻害薬の効果をも (1) と同様のモデルを用いて検討した。

(4) Dysbindin ノックアウトマウスに脳内微小透析実験を行い、METH 投与前後におけるグルタミン酸、グリシン濃度を測定した。

## 4. 研究成果

(1) プレパルスインヒビションに関して olanzapine は部分回復、risperidone は回復効果を持たず、気分安定薬の lamotrigine, valproate, clonazepam に関して回復効果が認められた。NMDA 受容体に対する行動上の感受性亢進に関しては、lamotrigine, clonazepam での回復効果が認められた。

(2) 第二世代抗精神病薬では aripiprazole, quetiapine、気分安定薬では valproate, lamotrigine, clonazepam が全ての指標を阻止した。これらの METH 誘発性の変化においてはこれらの薬剤がグルタミン酸濃度上昇を阻止した。

(3) mglu2/3R agonist である LY379268 は METH 単回投与によって成立したプレパルスインヒビションの障害を回復するが、反復投与によって成立したプレパルスインヒビションの障害は回復しなかった。METH 反復投与によって成立した NMDA 受容体遮断薬による行動上の感受性亢進は、グリシントランスポーター 1 の阻害薬である ALX5407 によって回復した。我々が用いた病態進行モデルにおいて、細胞外グルタミン酸濃度上昇を阻止する薬剤は病態進行中の阻止効果が期待され、病態進行後の回復効果に関してはグルタミン酸神経系を賦活するような作用が必要なのかもしれない。

(4) Dysbindin ノックアウトマウスである sandy mice では、線条体における細胞体グルタミン酸、グリシン濃度の基礎値の有意な増加を認めたが、METH 投与後は wild type と比べてその差が認められなくなった。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件)

- ① Kitaichi Y, Hashimoto R, Inoue T, Abekawa T, Kakuta A, Hattori S, Koyama T. Abnormalities in extracellular glycine and glutamate levels in the striatum of sandy mice. Acta Neuropsychiatrica, 査読有、in press.
- ② Abekawa T, Ito K, Nakato Y, Koyama T. Innovation of an animal model for the pathophysiology of schizophrenia. 精神神経学雑誌、査読無、114 巻、2012、81-89.
- ③ Abekawa T, Ito K, Nakato Y, Koyama T. Developmental GABAergic deficit enhances methamphetamine-induced apoptosis. Psychopharmacology. 査読有、215 巻、2011、413-427.
- ④ Nakato Y, Abekawa T, Inoue T, Ito K, Koyama T. Lamotrigine blocks repeated high-dose methamphetamine-induced behavioral sensitization to dizocilpine (MK-801), but not methamphetamine in rats. Neurosci Lett.

査読有、504 巻、2011、131-134.

- ④ Abekawa T, Ito K, Nakagawa S, Nakato Y, Koyama T. Effects of aripiprazole and haloperidol on progression to schizophrenia-like behavioural abnormalities and apoptosis in rodents. Schizophrenia Research. 査読有、125 巻、2010、77-87.
- ⑤ Nakato Y, Abekawa T, Ito K, Inoue T, Koyama T. Lamotrigine blocks the initiation and expression of repeated high-dose methamphetamine-induced prepulse inhibition deficit in rats. Neurosci Lett. 査読有、481 巻、2010、183-187.
- ⑥ Nakato Y, Abekawa T, Ito K, Inoue T, Koyama T. Lamotrigine blocks apoptosis induced by repeated administration of high-dose methamphetamine in the medial prefrontal cortex of rats. Neurosci Lett. 査読有、490 巻、2010、161-164.

[学会発表] (計 4 件)

- ① 伊藤侯輝、高用量の覚せい剤反復投与によって成立した PPI 障害における olanzapine、risperidone、valproate の回復効果に対する実験的検討、第 41 回日本神経精神薬理学会、2011. 10. 28、東京、京王プラザホテル
- ② Ito K, The mGluR2/3 agonist LY379268 blocks a high-dose

methamphetamine-induced increase in extracellular glutamate levels in the medial prefrontal. The 41<sup>th</sup> Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2011. 11. 13, USA, Washington Convention Center

③伊藤侯輝、高用量の覚せい剤によって誘発される MK-801 に対する行動上の感受性亢進と PPI 障害の発現過程における clonazepam の阻止効果、第 40 回日本神経精神薬理学会、2010. 9. 16、仙台、仙台国際センター

④ Ito K, Quetiapine blocks high-dose methamphetamine-induced apoptosis in the medial prefrontal cortex and the accompanying PPI deficit. The 40<sup>th</sup> Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2010. 11. 15, USA, San Diego Convention Center

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

安部川 智浩 (ABEKAWA TOMOHIRO)

北海道大学・大学院医学研究科・客員准教授

研究者番号：80301901

### (2) 研究分担者

北市 雄士 (KITAICHI YUJI)

北海道大学・大学院医学研究科・客員講師

研究者番号：80374445

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：