

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：24701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791228

研究課題名(和文) GABA機能に着目した統合失調症の認知機能障害の病態解明と神経生理学的指標の確立

研究課題名(英文) Neurophysiological study of relationship between GABAergic function and cognitive impairment in schizophrenia

研究代表者

高橋 隼(Takahashi, Shun)

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：10508021

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,200,000円、(間接経費) 360,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、(1)発症早期統合失調症におけるGABA機能と認知機能障害の関連、(2)統合失調症におけるGABA機能の進行性変化、を検討した。GABA機能は2連発経頭蓋磁気刺激で評価した。結果は、(1)発症早期統合失調症においてGABA性皮質抑制の減弱は作動記憶障害と相関し、(2)GABA性皮質抑制は発症早期群、慢性期群で障害され、グルタミン酸機能を反映する皮質内促進は慢性期群のみで障害された。本研究では、統合失調症におけるGABA機能障害と認知機能障害の関連およびGABA機能の進行性変化が示唆され、これら知見は認知機能障害に対するGABA神経系に関連した早期治療の開発につながる可能性を持つ。

研究成果の概要(英文)：We examined (1) relationship between GABAergic function and cognitive impairment in recent onset schizophrenia, (2) deterioration of GABAergic function in schizophrenia. We assessed GABAergic function using paired-pulse transcranial magnetic stimulation. The results of this study were (1) reduction of cortical GABAergic inhibition correlated with working memory impairment in the recent onset schizophrenia, and (2) cortical GABAergic inhibition was reduced in the recent onset and chronic schizophrenia, and cortical glutamatergic facilitation was increased in the chronic schizophrenia. Our results suggest that GABAergic dysfunction is related to cognitive impairment in recent onset schizophrenia and indicate that GABA/glutamatergic function is progressively disturbed in schizophrenia. These findings support the possibility of the GABA-modulating interventions for cognitive impairment in the early course of schizophrenia.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：精神神経科学

キーワード：統合失調症 GABA機能 2連発経頭蓋磁気刺激 認知機能障害

1. 研究開始当初の背景

認知機能障害は統合失調症の中核的な特徴であり (Elvevag 2000)、社会機能予後と強く関連し (Green 2000)、進行性に増悪する (Stirling 2003) ことが知られているが、効果的な治療法はいまだに確立されていない。そのため、統合失調症の発症早期段階における認知機能障害の病態生理とその進行性変化を明らかにし、社会機能予後の改善を目指した新たな治療戦略の開発につながる必要がある。

統合失調症では多くの死後脳研究で GABA 性介在ニューロンのシナプス伝達の変化が報告されている (Lweis 2005)。GABA 性介在ニューロンは皮質内抑制を担い、情報処理や記憶を含む認知機能に関与するとされ (Daskalakis 2007)、GABA 機能障害と認知機能障害との関連が注目されている。

電気生理学的に GABA 機能を推測する手段として 2 連発経頭蓋磁気刺激 (ppTMS) があり (鶴飼 2009)、統合失調症においても、ppTMS の障害が報告されている (Wobrock 2008、小瀬 2008)。しかしながら、統合失調症における ppTMS と認知機能の関連や統合失調症の病期による ppTMS の差異は明らかになっていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、(1) 発症早期統合失調症における GABA 機能と認知機能障害の関連、(2) 統合失調症における GABA 機能の進行性変化、を明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1) 発症早期統合失調症における GABA 機能と認知機能障害の関連

健常群、罹病期間 3 年以内の発症早期統合失調症群を対象とし、ppTMS と認知機能の関連を検討した。ppTMS では GABA 機能を反映する皮質内抑制 (short-interval intracortical inhibition, SICI) とグルタミン酸機能を反映する皮質内促進 (intracortical facilitation, ICF) を測定し、認知機能は統合失調症認知機能簡易評価尺度 (Brief Assessment of Cognitive function in Schizophrenia, BACS) を用いて評価した。

(2) 統合失調症における GABA 機能の進行性変化

健常群 (HC 群)、罹病期間が 1.5 年以内の Early Stage 群 (ES 群)、1.5 年から 5 年以内の Late Stage 群 (LS 群)、5 年以上の Chronic Stage 群 (CS 群) の SICI および ICF を測定し、GABA/グルタミン酸神経系機能の進行性変化を横断的に検討した。

4. 研究成果

結果 (1) 発症早期統合失調症における GABA 機能と認知機能障害の関連

発症早期統合失調症群では健常群と比較して SICI が有意に減弱し、SICI の減弱と作動記憶課題の低成績が有意に相関した。ICF は両群間に有意な差は認めず、発症早期統合失調症群において SICI と年齢、罹病期間、向精神薬服用量、精神症状評価尺度に有意な相関を認めなかった。

結果 (2) 統合失調症における GABA 機能の進行性変化

ES 群、LS 群、CS 群の SICI は HC 群と比較して有意に減弱していたが、ES 群、LS 群、CS 群の間に有意な差は認めなかった。CS 群の ICF は HC 群と比較して有意に増強していたが、HC 群、ES 群、LS 群の間に有意な差は認めなかった。さらに統合失調症群全体 (ES 群+LS 群+CS 群) で ICF と罹病期間に有意な相関が認められた。統合失調症群全体で、SICI は罹病期間と相関せず、SICI と ICF は年齢、向精神薬服用量、精神症状評価尺度と有意な相関を認めなかった。

考察

本研究 (1) の結果は、発症早期統合失調症における GABA 性皮質抑制の減弱と作動記憶の障害との関連を示唆しており、統合失調症の早期段階において GABA 神経系の障害が存在し、それが認知機能障害に関与する可能性を示した。

本研究 (2) の結果は、統合失調症において GABA 神経系は発症の早期段階からすでに障害され、病期の進行とともにグルタミン酸神経系も障害されることを示唆した。

以上 (1)(2) より、統合失調症における GABA 機能障害と認知機能障害の関連および GABA/グルタミン酸機能の進行性変化が示唆され、これら知見は統合失調症の認知機能障害に対する GABA 神経系に関連した早期治療の開発につながる可能性を持つ。

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 3 件)

1. Takahashi S, Ukai S, Tsuji T, Ueyama T, Kono M, Yamanaka N, Shinosaki K: Reduction of cortical excitability and increase of thalamic activity in a low-frequency rTMS treatment for chronic tinnitus. Neurocase, 2014 [Epub ahead of print]. (査読有)

2. Takahashi S, Ukai S, Kose A, Hashimoto T, Iwatani J, Okumura M, Tsuji T, Shinosaki K: Reduction of cortical GABAergic inhibition correlates with working memory impairment in recent onset schizophrenia. *Schizophr Res* 146: 238-243, 2013. (査読有)
3. Shoyama M, Takahashi S, Hashimoto T, Tsuji T, Ukai S, Shinosaki K: Short latency afferent inhibition in schizophrenia patients. *ASEAN Journal of Psychiatry* 14: 126-133, 2013. (査読有)

[学会発表](計 10件)

1. Takahashi S, Ukai S, Hashimoto T, Shinosaki K: Reduction of frontotemporal hemodynamic response correlates with cognitive impairment in schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy (NIRS) study. The 4th Mind-Body Interface International Symposium, 2014.
2. Satogami K, Takahashi S, Yamada S, Ukai S, Nishi M, Shinosaki K: Abnormality of lipid metabolism correlates with cognitive impairment in Japanese patients with schizophrenia. The 4th Mind-Body Interface International Symposium, 2014.
3. Kita A, Yamada S, Ukai S, Takahashi S, Tsuji T, Iwatani J, Terada M, Shinosaki K: Changes of white matter integrity in the corpus callosum by rTMS for treatment-resistant depression: a preliminary DTI tractography study. The 22nd European Congress of Psychiatry, 2014.
4. Yamada S, Ukai S, Takahashi S, Tsuji T, Iwatani J, Tsuda K, Kita A, Terada M, Shinosaki K: Reduced WM integrity in anterior corpus callosum and its relationship with clinical symptom in bipolar disorder: a DTI tractography study. The 22nd European Congress of Psychiatry, 2014.
5. Takahashi S, Ukai S, Kose A, Tsuji T, Shinosaki K: GABA/glutamatergic function in the early course of schizophrenia: a paired-pulse TMS study. Taiwanese Society of Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology / Taiwanese College of Neuropsychiatry (TSBPN/TCNP) Annual Congress, 2013.
6. Takahashi S, Ukai S, Kose A, Tsuji T, Shinosaki K: Deterioration of GABAergic function in the early course of schizophrenia: A cross-sectional study. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013.
7. Takahashi S, Ukai S, Hashimoto T, Kita A, Shoyama M, Tsuji T, Shinosaki K: Simultaneous rTMS/NIRS for assessment of regional brain connectivity between superior temporal gyrus and frontal lobes. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013.
8. 高橋隼, 鶴飼聡, 小瀬朝海, 辻富基美, 篠崎和弘: 発症早期統合失調症における GABA 性皮質抑制の減弱の進行性変化の横断的検討. 第 8 回日本統合失調症学会, 2013.
9. 高橋隼: 統合失調症の GABA - グルタミン酸機能と認知機能障害の関連: 経頭蓋磁気刺激とプレパルス抑制による検討. 第 34 回日本生物学的精神医学会, 2012.
10. 高橋隼, 鶴飼聡, 小瀬朝海, 橋本忠浩, 岩谷潤, 奥村匡敏, 山本真弘, 辻富基美, 篠崎和弘: 統合失調症における GABA 性皮質抑制の減弱は認知機能障害と関

連する. 第1回和歌山ニューロカンファ
レンス, 2012.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 隼 (TAKAHASHI SHUN)
和歌山県立医科大学・医学部・助教
研究者番号: 10508021