

令和元年6月18日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H06253

研究課題名(和文) グルタミン酸機能障害仮説に基づく1H-MRSによる治療抵抗性統合失調症の病態の解明

研究課題名(英文) Glutamatergic dysfunction in patients with treatment-resistant schizophrenia - a cross-sectional 1H-MRS study

研究代表者

中島 振一郎 (Nakajima, Shinichiro)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・助教

研究者番号：60383866

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：治療抵抗性統合失調症(TRS)患者において、プロトン磁気共鳴分光法(1H-MRS)を使用して、グルタミン酸濃度を調べた研究は非常に少なく、結果は矛盾している。本研究では、グルタミン酸濃度を背側前帯状皮質(dACC)と尾状核で測定した。1H-MRSを用いて、TRS患者、非TRS患者、および健常対照者(HC)との間でグルタミン酸濃度を比較した。29人のTRS患者、33人の非TRS患者、33人のHCが参加した。dACCのグルタミン酸濃度は、HCに対してTRS群においてより高かった。本結果は、dACCのより高いグルタミン酸濃度がTRSと非TRSという異なる疾患カテゴリーを反映している可能性を示唆する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

統合失調症の約3割には既存のドパミン神経系を阻害する薬剤が無効であり、これを治療抵抗性統合失調症(TRS)と呼ぶ。TRSではドパミン神経系の亢進を認めていない可能性があり、他の神経系から検討する必要がある。本研究では、グルタミン酸神経系に注目し、TRS患者の脳内のグルタミン酸濃度をプロトン核磁気共鳴スペクトロスコピーで測定した。結果、TRS群は健常群より脳内グルタミン酸濃度が高いことがわかった。一方、脳内グルタミン酸濃度と重症度には関係がなかった。これらの結果により、脳内グルタミン酸の上昇がTRSの原因に関し、TRSと非TRSという異なる疾患カテゴリーを反映している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：To date, only four studies have examined glutamatergic neurometabolite levels, using proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS), in patients with treatment-resistant schizophrenia (TRS). However, findings have been inconsistent. Glutamate plus glutamine (Glx) levels were assessed in the dorsal anterior cingulate cortex (dACC) and caudate. Glx levels were compared in TRS patients versus non-TRS patients, and healthy controls (HCs), using 3T 1H-MRS (PRESS, TE=35ms). A total of 95 participants were included (TRS=29, non-TRS=33, and HCs=33). dACC Glx levels were higher in the TRS group versus HCs. No group differences were identified in the caudate. Our results suggest that higher Glx levels in the dACC may reflect the difference in disease category between TRS and non-TRS.

研究分野：精神神経科

キーワード：治療抵抗性統合失調症 グルタミン酸 クロザピン プロトン核磁気共鳴スペクトロスコピー

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

統合失調症の陽性症状(幻覚・妄想)に対し、約3割の患者でドパミン受容体拮抗薬(従来の抗精神病薬)は無効である(治療抵抗性統合失調症)。更に、治療抵抗例ではドパミン生成能の亢進を認めない。故に治療抵抗例は従来のドパミン機能異常仮説で説明できない。

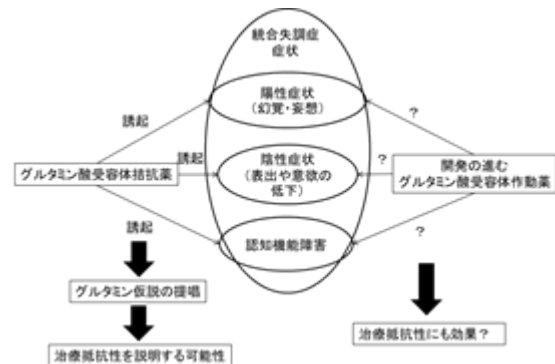
### 2. 研究の目的

本研究の目的は、統合失調症のもう一つの有力な仮説であるグルタミン酸機能異常仮説に基づき(図)、プロトン核磁気共鳴スペクトロスコピー(1H-MRS)により治療抵抗性統合失調症の生物学的機序を解明することである。具体的な目的は、(1)年齢・性別・抗精神病薬をマッチした治療抵抗例、寛解例(陽性症状軽症以下)、健常人における1H-MRSによる線条体グルタミン酸濃度の測定と比較、(2)治療抵抗性の臨床症状・認知機能の神経基盤におけるグルタミン酸の役割の解明である。

図 グルタミン酸仮説と治療抵抗性統合失調症

### 3. 研究の方法

統合失調症のグルタミン酸仮説に基づき、本研究では、年齢・性別・抗精神病薬をマッチした治療抵抗性統合失調症患者、寛解患者(陽性症状軽症以下)、健常人において、1H-MRSを用いて線条体グルタミン酸濃度を測定、臨床尺度を用いて陽性・陰性症状を評価、神経心理検査を用いて認知機能を評価する。研究目的は、(1)治療抵抗性統合失調症における線条体グルタミン酸濃度の異常を同定し、(2)統合失調症における治療抵抗性症状と線条体グルタミン酸濃度の関係を検討することである。



### 4. 研究成果

29人の治療抵抗群、33人の寛解群、33人の健常群が参加した。背側前帯状回のグルタミン酸濃度は、健常群に対して治療抵抗群においてより高かった。本結果は、背側前帯状回のより高いグルタミン酸濃度が治療抵抗性統合失調症と寛解統合失調症という異なる疾患カテゴリーを反映している可能性を示唆する。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計6件)

1. Iwata Y, Nakajima S (co-first), Plitman E, Caravaggio F, Kim J, Shah P, Mar W, Chavez S, De Luca V, Mimura M, Remington G, Gerretsen P, Graff-Guerrero A. Glutamatergic Neurometabolite Levels in Patients with Ultra Treatment-Resistant Schizophrenia: a Cross-sectional 3T Proton MRS study. *Biological Psychiatry*. In press. 査読有
2. Tsugawa S, Noda Y, Tarumi R, Mimura Y, Yoshida K, Iwata Y, ElSalhy M, Kuromiya M, Kurose S, Masuda F, Morita S, Ogyu K, Plitman E, Wada M, Miyazaki T, Graff-Guerrero A, Mimura M, Nakajima S. Glutathione Levels and Activities of Glutathione Metabolism Enzymes in Patients with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Psychopharmacology*. In press 査読有
3. Moriguchi S, Takamiya A, Noda Y, Horita N, Wada M, Tsugawa S, Plitman E, Sano Y, Tarumi R, ElSalhy M, Katayama N, Ogyu K, Miyazaki T, Kishimoto T, Graff-Guerrero A, Meyer JH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Mimura M, Nakajima S. Glutamatergic Neurometabolite Levels in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Studies. *Molecular Psychiatry*. In press. 査読有
4. Plitman E, Chavez S, Nakajima S, Iwata Y, Chung J, Caravaggio F, Kim J, Alshehri Y, Chakravarty M, De Luca V, Remington G, Gerretsen P, Graff-Guerrero A. Striatal neurometabolite levels in patients with schizophrenia undergoing long-term antipsychotic treatment: A proton magnetic resonance spectroscopy and reliability study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. *Psychiatry Res*. 2018 Jan;273:16-24. 査読有
5. Iwata Y, Nakajima S, Plitman E, Mihashi Y, Caravaggio F, Chung J, Kim J, Remington G, Gerretsen P, Mimura M, Graff-Guerrero A. Neurometabolite Levels in Antipsychotic-Naïve/Free Patients with Schizophrenia: a Systematic Review and Meta-Analysis of 1H-MRS Studies. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2018 Mar 23. 査読有
6. Ogyu K, Kubo K, Noda Y, Iwata Y, Tsugawa S, Omura Y, Wada M, Tarumi R, Plitman E, Moriguchi S, Miyazaki T, Uchida H, Graff-Guerrero A, Mimura M, Nakajima S\*: Kynurenine

[学会発表](計 20 件)

1. Plitman E, Nakajima S. Neuroanatomical Profiles of Treatment-Resistance in Patients with Schizophrenia. The 6th Biennial Schizophrenia International Research Society Conference, 2018.
2. Iwata Y, Nakajima S. Glutamatergic Neurometabolite Levels in Patients with Ultra Treatment-Resistant Schizophrenia: a Cross-sectional 3T Proton MRS study. The 6th Biennial Schizophrenia International Research Society Conference, 2018.
3. Iwata Y, Nakajima S, Plitman E, Chung JK, Caravaggio F, Kim J, Brown E, Chan N, Shah P, Chavez S, Gerretsen P, Mimura M, Remington G, Graff-Guerrero A. Glutamatergic Neurometabolite Levels in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia: A Cross-Sectional 3T Proton MRS Study. 31th International College of Neuropsychopharmacology, 2018.
4. Ogyu K, Nakajima S. Glutathione levels in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis; American College of Neuropsychopharmacology 57th Annual Meeting, 2018.
5. Nakajima S. Glutamatergic Neurometabolite Levels in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Studies. 第 28 回日本臨床精神神経薬理学会, 2018 年
6. 垂水良介, 中島振一郎. 治療抵抗性統合失調症における 1H-MRS を用いた脳内グルタミン酸濃度の予備的横断研究. 第 13 回日本統合失調症学会, 2018 年
7. 津川 幸子, 中島振一郎. 統合失調症におけるグルタチオン濃度に関する体系的レビューとメタ解析. 第 40 回日本生物学的精神医学会・第 61 回日本神経化学学会大会 合同年会, 2018 年
8. 津川 幸子, 中島振一郎. 慢性期統合失調症における交連前尾状核の体積およびグルタミン酸濃度の関係. 第 40 回日本生物学的精神医学会・第 61 回日本神経化学学会大会 合同年会, 2018 年
9. 津川 幸子, 中島振一郎. 治療統合失調症における大脳辺縁系領域の脳体積. 第 40 回日本生物学的精神医学会・第 61 回日本神経化学学会大会 合同年会, 2018 年
10. 和田真孝, 中島振一郎. 統合失調症における脳波デルタ波と高次脳機能の関連性. 第 40 回日本生物学的精神医学会・第 61 回日本神経化学学会大会 合同年会, 2018 年
11. 越智涼, 中島振一郎. 安静時脳機能結合データを用いた治療抵抗性統合失調症と寛解統合失調症の判別. 第 40 回日本生物学的精神医学会・第 61 回日本神経化学学会大会合同年会, 2018 年
12. 垂水良介, 中島振一郎. 治療抵抗性統合失調症における 1H-MRS を用いた脳内グルタミン酸濃度の予備的横断研究. 第 40 回日本生物学的精神医学会・第 61 回日本神経化学学会大会合同年会, 2018 年
13. 松下佳鈴, 中島振一郎. 統合失調症患者の言語的認知機能と音楽リズム生成能力の関連性. 第 40 回日本生物学的精神医学会・第 61 回日本神経化学学会大会合同年会, 2018 年
14. 本多栞, 中島振一郎. 統合失調症におけるグルタミン酸濃度異常と音楽知覚・生成能力異常の関係性の検討. 第 40 回日本生物学的精神医学会・第 61 回日本神経化学学会大会合同年会, 2018 年
15. Tani H, Nakajima S. AMPA receptor subunit expression and receptor binding in patients with schizophrenia: A systematic review of postmortem studies. 16<sup>th</sup> International Congress on Schizophrenia Research, 2017.
16. Uchida H, Nakajima S. AMPA receptor subunit expression and binding in schizophrenia: a systematic review of postmortem studies. American College of Neuropsychopharmacology 56th Annual Meeting, 2017.
17. 中島振一郎. 抗精神病薬未服薬・無服薬統合失調症における神経代謝物濃度 - 1HMRS 研究のシステマティックレビューとメタアナリシス第 27 回日本臨床精神神経薬理学会/第 44 回日本神経精神薬理学会合同年会, 2017
18. Iwata Y, Nakajima S. Neurometabolite Levels in Antipsychotic Naïve/Free Patients With Schizophrenia: A Meta-Analysis of 1H-MRS Studies. American College of Neuropsychopharmacology, 55th Annual Meeting, 2016.
19. Nakajima S. Kynurenic Acid Levels in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. American College of Neuropsychopharmacology 56th Annual Meeting, 2017.
20. Nakajima S. Cognitive Impairment and Clozapine Response in Treatment-Resistant Schizophrenia - a Cross-Sectional Study. American College of Neuropsychopharmacology, 55th Annual Meeting, 2016.

## 6 . 研究組織

### (1)研究協力者

研究協力者氏名：野田 賀大

ローマ字氏名：NODA, Yoshihiro

研究協力者氏名：岩田 祐輔

ローマ字氏名：IWATA, Yusuke

研究協力者氏名：内田 裕之

ローマ字氏名：UCHIDA, Hiroyuki

研究協力者氏名：三村 將

ローマ字氏名：MIMURA, Masaru

研究協力者氏名：垂水 良介

ローマ字氏名：TARUMI, Ryosuke

研究協力者氏名：津川 幸子

ローマ字氏名：TSUGAWA, Sakiko

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。