

平成30年 5月30日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19749

研究課題名(和文)統合失調症ドパミン過感受性精神病の新しい治療戦略の開発

研究課題名(英文) The development of new treatment strategy for dopamine supersensitivity psychosis.

研究代表者

小田 靖典(Oda, Yasunori)

千葉大学・大学院医学研究院・助教

研究者番号：50770583

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：DSPモデルラット線条体中のGSK3は対照群やDSPを形成しなかったnonDSP群と比較して、断薬1週間後で有意に低下していた。また、DSPモデルラットでは線条体中のグルタミン酸/GABA比が有意に低下していた。一方で、nonDSPラットでは線条体中のNMDA受容体2Bの発現が減少していた。これらの結果から、DSPではグルタミン酸シグナルが減弱している、nonDSPではNMDA2B受容体の低下により遅発性ジスキネジアを生じにくいと推測された。しかしながら、NMDA2B受容体の機能を鑑みると、nonDSPではNMDA受容体機能の低下により治療抵抗性となっている可能性があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Western blot analysis revealed significant reduction in Striatal GSK-3 / in DSP model rats compared with that in non DSP and controls, while there were no statistically significant difference in AKT, pGSK-3. On the other hand, glutamatergic signaling is relatively decreased to GABA in DSP rats. Our results also showed that excessive doses of haloperidol can induce striatal NMDAR hypofunction in non-DSP rats, which could prevent the formation of tardive dyskinesia but cause treatment resistance. In view of the need for therapeutic strategies for treatment-resistant schizophrenia, further research exploring our present findings is necessary.

研究分野：精神医学

キーワード：DSP DRD2 GSK3 glutamate NMDA receptor

1. 研究開始当初の背景

現在でも治療抵抗性とされる統合失調症患者は多く、このような患者に多量の抗精神病薬を投与することで、更なる病状の悪化を招くことが知られている。このような背景のもとに我々は疫学的研究を行い、治療抵抗性統合失調症患者のおよそ 7 割に dopamine supersensitivity psychosis (DSP) エピソードがあることを確認した (Suzuki et al. *Psychiatry Research* 2015)。そのため、DSP に対する新たな治療法の確立は、治療抵抗性統合失調症治療に多大な恩恵をもたらすと考えられる。そういった観点から、既に申請者らは、DSP モデルラットを作製、使用した研究で、D2 受容体 (DRD2) の細胞内取り込みを制御している GRK6/ARRB2 システムに変容があり、これが DRD2 の増加および薬物反応性不良に関与している可能性を示した (Oda et al. *Journal of Psychopharmacology* 2015)。一方で、ドパミンによる DRD2 シグナルには早期シグナルと後期シグナルがあり、抗精神病薬は主に後期シグナルを抑制することで作用していると考えられている。この後期シグナルの中核となるのがグリコーゲン合成酵素キナーゼ 3 (GSK3) であり、GSK3 が様々なドパミン関連行動を誘発すると考えられているが、先行研究によると高用量の抗精神病薬慢性投与により、ドパミンシグナルを維持するため代償的に GSK3 が増加することが既に報告されている (Alimohamad et al. *Biol Psychiatry* 2005)。これらの知見から、DSP 患者では DRD2 の増加に加えて、GSK3 上流に位置する GRK6/ARRB2 システムに変容を来しているため、抗精神病薬を用いても up-regulate した GSK3 を正常に抑制することが出来ず、ドパミン過感受性状態につながっている可能性が示唆される。このことから、DRD2 を介さずに直接 up-regulate した GSK3 を制御出来れば、DSP 治療の新しい一手となると考えられる。ところで、最近の研究でリチウムに GSK3 阻害作用があることが判明し、実際にリチウムがメタンフェタミン連用によるドパミン高感受性状態を改善させることも報告されている (Ago et al. *Neuropharmacology* 2012)。

近年になり DSP の概念が世界的にも認知されてきているが、我々の研究室では既に DSP の疫学的研究に加えて、ドパミンパーシャルアゴニストによる DSP の改善効果 (Tadokoro et al. *Schizophrenia Bulletin* 2012) や持効性注射剤治療の有効性 (Kimura et al. *Schizophrenia Research* 2014) など、DSP の治療に主眼をおいた研究を多く報告している。統合失調症全体の病態にはドパミン以外のシグナルも深く関与していると推測されるが、DSP の場合は本質的には DRD2 過剰遮断によるドパミンシグナル

異常が主要機序である。そのため、ドパミンシグナルの中核を担う GSK3 を調査することで、DSP の更なる病態解析及び我々の研究のより広い発展が見込まれる。また、現時点で DSP モデルラットの作製にも成功しており、研究期間内に本研究を達成できるだけの準備も整っている。一方で、これまでの DSP 治療戦略が DRD2 を標的としていたことに対し、本研究では GSK3 阻害剤としてリチウムを用いるため、薬剤性パーキンソニズムによる治療不耐性 DSP 患者への使用可能性や、更には我が国にはまだ多い多剤併用治療抵抗性 DSP 患者に対しても、リチウム併用によりドパミンシグナルを制御することで、抗精神病薬を安全に漸減できる可能性もあり、今後の治療抵抗性統合失調症治療に多大な益となるであろうことが予測される。リチウムは既に精神医療の現場で幅広く使用されており、本研究結果は明日の精神医療に直結すると思われる。

2. 研究の目的

本研究では DSP モデルラットを用い、ドパミンシグナル中核を担うグリコーゲン合成酵素 3 (GSK3) を主とした DSP における各種シグナル変化を解析すると共に、GSK3 阻害剤として最近注目されるリチウムの DSP 治療・予防効果を検証する。また、ドパミンシグナルとは別にグルタミン酸系シグナルも DSP に関与していると考えられるため、併せて調査する。

3. 研究の方法

抗精神病薬であるハロペリドールを至的薬量の 3 倍量を 2 週間ラットに持続投与し、1 週間の断薬期間をもつ DSP モデルラットを作成する。作成後、ラットの各脳部位におけるドパミンに関連したシグナルの変化をウェスタンブロットや D2 受容体結合試験、HPLC にて測定する。また、その後、リチウムによる DSP 治療効果を判定する。

4. 研究成果

DSP モデルラット線条体中の GSK3 は投与直後で変化はなかったが、対照群や DSP を形成しなかった nonDSP 群と比較して、断薬 1 週間後で有意に低下していた。また、GSK3 を抑制的に制御している Akt1 およびリン酸化 GSK3 に変化はなかった。このことから当初の仮説とは異なり、DSP では DRD2 の増加に対して GSK3 シグナルが代償性に低下していると考えられた。今回の DSP モデルは DSP の中でも急薬モデルであり、慢性過剰遮断中の DSP と急薬 DSP ではドパミン

後期シグナルの役割が異なる可能性がある。過剰遮断中の精神症状の不安定さに対しては長半減期型の抗精神病薬が有効であることを以前報告しているが、一方で DSP 状態での急薬により症状が増悪した際には抗精神病薬の増量では対応しきれないことがあり、急薬時には抗精神病薬の有効な後期シグナルではなく早期シグナルが主に関与している可能性があり、それが治療抵抗性につながっていると考えられた。

また、線条体中のドパミンやホモバニリン酸などのモノアミンについても HPLC を用いて調査した。先行研究では DSP 状態のラットに対してメタンフェタミンを投与するとドパミンの放出量がコントロール群よりも多いことが報告されているが、今回の研究では DSP および nonDSP とともに定常状態のドパミン濃度は低下していた。これらのことから、DSP 状態ではシナプス間隙のドパミンが減少してしまうため、薬剤を中止しても適正なドパミンシグナルがポストシナプスに伝わらず、それにより DRD2 の増加が遷延すると推測された。

グルタミン酸系シグナル異常がドパミン過感受性を引き起こすことも知られており、DSP モデルラットの脳内グルタミン酸系シグナルについても更に調査した。その結果、断薬 1 週間後の DSP モデルラットでは線条体中のグルタミン酸/GABA 比が有意に低下していた。一方で、nonDSP ラットでは線条体中の N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体 2B の発現が減少していた。これらの結果から、(1)DSP ではドパミン過感受性に対して代償性にグルタミン酸シグナルが減弱している、(2)nonDSP では NMDA2B 受容体の低下が、DSP の主症状の一つである遅発性ジスキネジア形成の予防効果があると推測された。しかしながら、NMDA2B 受容体の機能を鑑みると、nonDSP では治療のために高用量の抗精神病薬を使用することで、NMDA 受容体機能の低下によりさらに治療抵抗性となっている可能性があると考えられる。

先行研究等から DSP においては GSK3 が代償性に増加しており、GSK3 阻害剤であるリチウムが治療効果があるのではないかと仮説を立てたが、今回 DSP モデルラットでは GSK3 が増加していなかった。そのため、今回の研究ではリチウムによる DSP 治療効果については検討できなかった。

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 1 件)

Oda Y, Fujita Y, Oishi K, Nakata Y, Takase M, Niitsu T, Kanahara N, Shirayama Y, Hashimoto K, Iyo M. Alterations in glutamatergic signaling in the brain of dopamine supersensitivity psychosis and non-supersensitivity psychosis model rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017 Oct;234(20):3027-3036. doi: 10.1007/s00213-017-4695-5. Epub 2017 Jul 25. PubMed PMID: 28744562. (査読有)

〔学会発表〕(計 2 件)

「Glutamatergic dysfunction in a rat model of dopamine supersensitivity psychosis」

第 43 回日本脳科学会 2016 年 11 月 11 日から 11 月 12 日 西安
小田靖典

「ドパミン過感受性精神病の病態解析」
第 46 回日本神経精神薬理学会 2016 年 7 月 2 日から 7 月 5 日 韓国
小田靖典

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小田 靖典 (Oda, Yasunori)

千葉大学・大学院医学研究・助教

研究者番号：50770583

(2)研究分担者
()

研究者番号：

(3)連携研究者
()

研究者番号：

(4)研究協力者
()