

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K10279

研究課題名(和文) オキシトシンが統合失調症の臨床症状・社会行動障害に与える影響についての検討

研究課題名(英文) Effect of intranasal oxytocin on clinical symptoms and social behavior in patients with schizophrenia

研究代表者

三浦 至 (Miura, Itaru)

福島県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30612709

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験により24名の統合失調症患者が無作為にオキシトシン投与群(12名)、プラセボ投与群(12名)に割り付けられ、それぞれオキシトシン点鼻薬24単位、プラセボ点鼻薬が単回投与され、投与前後で表情認知検査(FEST)、ミスマッチ陰性電位(MMN)測定が実施された。2群間でFEST総得点($p=0.06$)、MMN振幅($p=0.86$)、潜時($p=0.78$)の変化について有意な差は認められなかった。ベースラインにおけるMMN低振幅群ではオキシトシンはMMN振幅を有意に増大させた(7名、 $p=0.03$)が、プラセボ群との有意な差は認められなかった($p=0.7$)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、統合失調症においてオキシトシンはプラセボに比し表情認知機能やMMN振幅、潜時を変化させる効果は認められなかった。統合失調症においてオキシトシンが認知機能、とりわけ社会認知機能に与える結果については先行研究の結果も十分に一致しておらず、全般的な認知機能については改善しないとの報告もある。本研究はサンプルサイズが小さいため、より大規模なサンプルサイズでオキシトシン投与量を複数(低用量・高用量)設定し、多様な認知機能への効果についてさらなる検討が必要と考えられた。

研究成果の概要(英文)：We conducted a double-blind, placebo-controlled single administration study to investigate the effects of oxytocin on social cognition and mismatch negativity (MMN) in patients with schizophrenia. A total of 24 patients with schizophrenia were randomly assigned to the two groups, and subjects received 24 IU of intranasal oxytocin ($n=12$) or intranasal placebo spray ($n=12$). Facial Emotion Selection Test (FEST) and MMN recording were demonstrated before and after the administration of oxytocin or placebo.

There was no significant effect for time x drug interaction on the changes of FEST total score ($p=0.06$). Also, there were no significant time x drug interactions on the changes of MMN amplitude ($p=0.86$) and latency ($p=0.78$). In the low amplitude group ($n=12$), oxytocin ($n=7$, $p=0.03$) increased MMN amplitude, although there were no significant differences between the two drug groups ($p=0.7$). Our results suggest that oxytocin does not have effects on facial emotion cognition or MMN.

研究分野：精神薬理学

キーワード：オキシトシン 統合失調症 社会認知 事象関連電位

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は再発を繰り返す慢性精神疾患であり、経過とともに社会生活機能の低下を来すことが知られている (Lieberman et al. 2001)。特に、陰性症状や社会認知を含む認知機能の低下は生活・行動範囲やパターンの狭小化を招き、社会活動の減少や QOL の低下につながる事が予想される。第 2 世代抗精神病薬は副作用や二次性陰性症状の少なさ、第 1 世代抗精神病薬では得られにくい認知機能の改善などから統合失調症治療に多くの恩恵をもたらしたが、非定型抗精神病薬が主流となった現在でも十分な改善が得られない症例は少なからず存在する。認知機能障害は統合失調症における中核症状の一つとされ (Green et al. 2019)、第 2 世代抗精神病薬は第 1 世代抗精神病薬に比べて認知機能障害の改善効果が高いことが報告されているが、その効果量は統合失調症の抗精神病薬に共通した薬理作用はドパミン D2 受容体の阻害であるが、その効果量は Hedges' $g=0.25$ (Zhang et al. 2013) と小さい。認知機能障害の改善のためには、心理社会的な介入に加えてドパミン系への作用を越えた新たな作用機序を有する薬物療法が必要である。オキシトシンは下垂体後葉ホルモンであり、末梢では子宮収縮や乳汁分泌を促す作用があるが、社会的刺激で脳内にも放出され、不安の軽減や情動認知・共感性の改善に寄与すると考えられている。また、ストレス反応が減少し (Cardoso et al. 2013) 攻撃性の減弱、信頼の向上にもつながるとされる。オキシトシンは直接的にはオキシトシン受容体に作用するが、上記の脳機能・社会機能に与える影響の作用機序としてドパミンやセロトニンなどモノアミン系への影響、また作用する脳部位として扁桃体-前部帯状回・内側前頭前野の神経ネットワークへの影響が想定されている。精神疾患への臨床試験では自閉症、統合失調症への効果が報告されており、統合失調症への臨床効果は陽性症状、陰性症状に加えて認知機能の改善も報告されている (Oya et al. 2016, Williams and Burkner, 2017, Sabe et al. 2021, Bürkner et al. 2017)。オキシトシンの効果は、認知機能のうち表情認知を主とする社会認知機能においての報告が多いが、その作用機序についてはなお不明な点も多い。

2. 研究の目的

抗精神病薬で治療中の統合失調症患者に対してオキシトシン点鼻薬を追加単回投与し、表情認知および事象関連電位 (event-related potential, ERP) であるミスマッチ陰性電位 (mismatch negativity, MMN) への影響を調べることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 対象者と介入、評価

日本人統合失調症患者 24 名に対して二重盲検無作為化比較試験を行い、対象者をオキシトシン投与群 ($n=12$) とプラセボ投与群 ($n=12$) とに無作為に分けて、オキシトシン群にはオキシトシン点鼻薬 24 単位 (SYNTOCINON Spray; Novartis, Basel, Switzerland) を、プラセボ群にはプラセボ点鼻薬をそれぞれ単回投与した。投与前後で Facial Emotion Selection Test (FEST, Hagiya et al. 2015) を用いた表情認知機能評価、さらに以下のように

して MMN 測定を行った。

(2) MMN 測定

シールドルーム内で対象者は安楽椅子に座り、無音の DVD ビデオを見ながらイヤホンから音刺激が提示され、音には注意を向けないよう指示される。脳波は電極キャップを使用して測定される。提示される音刺激は 2 種類のブロック（持続長変化パラダイムと周波数変化パラダイム）から成り、両ブロックは無作為の順番で提示される。得られた ERP は加算平均処理され、逸脱音に対する ERP から標準音に対する ERP を引いた差分平均を描出。MMN を特定し、各対象者の振幅と潜時が求められる。

(3) 統計

オキシトシン、プラセボ投与による FEST 総得点、MMN 振幅、潜時の変化について 2 群間での比較を行った。

4. 研究成果

計 24 名の統合失調症患者が試験を完了した。オキシトシン、プラセボ投与前後で FEST 総得点に有意な変化は見られず（オキシトシン群： $p=0.64$ 、プラセボ投与群： $p=0.07$ ）、二群間でも有意な差は認められなかった（ $p=0.06$ ）。一方 MMN についてはオキシトシン、プラセボ投与前後で振幅（オキシトシン群： $p=0.58$ 、プラセボ投与群： $p=0.33$ ）、潜時（オキシトシン群： $p=0.65$ 、プラセボ投与群： $p=0.57$ ）とも有意な変化は認められず、二群間での差もみられなかった（振幅： $p=0.86$ 、潜時： $p=0.78$ ）。

サブグループ解析としてベースラインの MMN 振幅も用いて全体（ $n=24$ ）を低振幅群（ $n=12$ ）、高振幅群に分けて解析を行った。このうち低振幅群においては、オキシトシン投与（ $n=7$ ）により MMN 振幅は有意に増大し（ $p=0.03$ ）、プラセボ群（ $n=5$ ）では投与前後で有意な変化はみられなかった（ $p=0.18$ ）が、二群間での有意な差は認められなかった（ $p=0.7$ ）。

今回の結果から、オキシトシンはプラセボと比較して統合失調症における表情認知および MMN 振幅、潜時に有意な影響を及ぼさないことが明らかになった。本研究はサンプルサイズが小さいため、より大規模なサンプルサイズでオキシトシン投与量を複数（低用量・高用量）設定し、多様な認知機能への効果についてさらなる検討が必要と考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 落合晴香、志賀哲也、菅野和子、星野大、和田知紘、刑部有祐、堀越翔、三浦至、 矢部博興
2. 発表標題 統合失調症の認知機能障害に対するオキシトシン点鼻薬の効果
3. 学会等名 第49回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 落合晴香、菅野和子、星野大、和田知紘、刑部有祐、堀越翔、志賀哲也、三浦至、 矢部博興
2. 発表標題 統合失調症者の聴覚自動識別機能に対するオキシトシン点鼻薬の効果
3. 学会等名 第22回日本薬物脳波学会
4. 発表年 2019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
研究分担者	矢部 博興 (Yabe Hirooki) (60210316)	福島県立医科大学・医学部・教授 (21601)	

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