

令和 4 年 5 月 27 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03587

研究課題名(和文) AMPA受容体に注目した統合失調症の病態解明：世界初AMPA受容体PET研究

研究課題名(英文) Elucidating pathophysiology of schizophrenia: an AMPA PET study

研究代表者

内田 裕之 (UCHIDA, Hiroyuki)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・准教授

研究者番号：40327630

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症は、これまでの「脳内ドーパミンの過剰放出により引き起こされ、ドーパミン受容体遮断薬により治療する」という「ドーパミン仮説」が限界を迎え、全く新しい視点からのブレイクスルーが必要とされていた。その中で注目されているのがグルタミン神経系のAMPA受容体であった。本研究では、これまで生体脳で可視化が不可能であったAMPA受容体を新規薬剤を用いて、統合失調症患者において世界で初めて定量し、本疾患の物質的基盤を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、これまで生体脳で可視化が不可能であったAMPA受容体を、統合失調症患者において世界で初めて定量し、本疾患の物質的基盤を明らかにした。また、本試験の結果は、多様な症状を呈する統合失調症患者をPET画像に基づいて層別化することにより、病態生理に基づいた個別化治療を行うための重要な基礎データを提供した。つまり本成果は、バイオマーカーに基づく統合失調症を含む精神疾患の新規診断体系や新規治療法開発につながることを期待される。

研究成果の概要(英文)：The "dopamine hypothesis" that schizophrenia is caused by excessive dopamine release in the brain and is treated by reducing dopaminergic neural transmission has reached its limits, and a breakthrough from a completely new perspective was needed. AMPA receptors in the glutamatergic nervous system have been the focus of attention. In this study, AMPA receptors, which had been impossible to visualize in the living brain, were quantified in patients with schizophrenia for the first time in the world, and the pathophysiological basis of this disorder was clarified. The results of this study also provided important data for personalized treatment based on pathophysiology by stratifying these patients with various symptoms based on PET images. In other words, the results of this study are expected to lead to the development of novel diagnostic systems and new treatments for psychiatric disorders, including schizophrenia, based on biomarkers.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 グルタミン酸 AMPA受容体

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 統合失調症は全世界における能力障害の原因として第 9 位を占める疾患であり、経済損失は 3-4 兆円に達し、適切な治療が極めて重要である。本疾患は、これまで「脳内ドパミンの過剰放出により引き起こされ、ドパミン受容体遮断薬により治療する」という“ドパミン仮説”が広く受け入れられているが、ドパミン受容体遮断薬では陰性症状(無為、自閉など)や認知機能障害は改善しない。また、治療抵抗性統合失調症に対して最も有効であるクロザピンによるドパミン遮断の程度は低いという矛盾も存在する。これらの事実はドパミン仮説の限界の証左であり、全く新しい視点からのブレイクスルーが必要とされていた。

(2) ヒト脳での興奮性神経伝達は、シナプス後部に局在する AMPA 型グルタミン酸受容体により主に担われ、神経活動に伴って AMPA 受容体が増減することで、局所回路の変化をもたらす、記憶・学習といった精神機能に発展すると考えられている。また近年、「シナプス病」という概念が提起され、シナプスの異常が様々な精神神経疾患と密接に関係することが判明している。実際、統合失調症モデルマウスにおける AMPA 受容体発現異常は多く報告されていた。一方、ヒトでは統合失調症患者死後脳において AMPA 受容体の発現異常が報告されていたが、その結果は不一致で、死後の生理的变化、臨床情報不足、対照の設定が困難、などの影響が考えられた。この問題点を解消するためにはヒト生体で AMPA 受容体を可視化し定量することが必要であるが、その技術は存在しなかった。

(3) こうした課題に取り組むため、横浜市立大学の高橋・宮崎(研究協力者)は AMPA 受容体に特異的に結合する陽電子放出断層撮影(positron emission tomography, PET)のためのリガンドである $[^{11}\text{C}]\text{K-2}$ の開発に世界で初めて成功した(Miyazaki et al. Nat Med 2020)。 $[^{11}\text{C}]\text{K-2}$ のラットにおける AMPA 受容体への結合特異性を証明すべく、右線条体に AMPA 受容体発現をノックダウンする short hairpin RNA を発現させ、コントロールベクター(Scramble)を発現させた左側よりも有意な $[^{11}\text{C}]\text{K-2}$ シグナルの低下が見られ、 $[^{11}\text{C}]\text{K-2}$ がラット生体内で AMPA 受容体に特異的に結合し、それが PET 画像に反映されていることを証明した。また、2016 年に健常者 6 名を対象に first-in-human テストを施行し、領域間格差が明確かつ可逆的結合の動態を示す PET リガンドであることを明らかにした。続いて、内側側頭葉てんかんの手術症例の患者において、てんかん焦点に $[^{11}\text{C}]\text{K-2}$ シグナルの高集積を認めた。そしてそのシグナル値と、術後に摘出した脳組織の AMPA 受容体量との相関を調べたところ、非常に高い正の相関が見られた。以上から $[^{11}\text{C}]\text{K-2}$ はヒト生体脳において、AMPA 受容体を特異的に認識している世界初の PET リガンドであることが明らかになった。

2. 研究の目的

様々な症状を持つ統合失調症患者を対象に、 $[^{11}\text{C}]\text{K-2}$ を使用した PET 撮像を実施し、AMPA 受容体密度を定量し、健常者との比較、疾患重症度との関連を検証し、AMPA 受容体が統合失調症の病態生理において果たす役割を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 本研究は横浜市立大学認定臨床研究審査委員会の承認を得たのちに、横浜市立大学病院及び慶應義塾大学病院において実施した。アメリカ精神医学会診断基準第 5 版(DSM-5)に基づく統合失調症の診断基準を満たす 20-69 歳の成人、および性別と年齢をマッチさせた健常者を募集した。他の精神疾患を併存するものは除外した。同意能力を有し、書面同意を得たものを組み入れた。

(2) $[^{11}\text{C}]\text{K-2}$ を用いた PET 撮像により、脳内 AMPA 受容体密度を定量した。また陽性陰性症状評価尺度(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)、陰性症状評価尺度、認知機能検査(ミニメンタルステイト検査(Mini-Mental State Examination, MMSE)、日本語版神経心理検査(Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status, RBANS)などを用いて精神症状および認知機能を包括的に評価した。

(3) AMPA 受容体の Standardized Uptake Value Ratio (SUVR)を MNI brain テンプレートを使用して標準化し、全脳で voxel-wise 解析法により網羅的に健常群と比較した。同様に症状評価尺度の点数と相関のある voxel を全脳で網羅的に検証した。

4 . 研究成果

(1) 本試験には 42 名の統合失調症を有する患者が参加した。参加者の特徴は次のとおりである：年齢 38.9 ± 9.2 歳；性別 男性 30 名 (71.4%)；罹病期間 13.0 ± 9.2 年；陽性症状陰性症状評価尺度 (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) 総点 75.9 ± 24.7 (陽性症状 18.2 ± 7.2 、陰性症状 20.5 ± 6.9 、総合精神病理 37.1 ± 13.6)。さらに、健常者も参加した。

(2) 複数の特定の領域で、統合失調症患者と健常者との間で AMPA 受容体密度に有意な差を認めた。(現在投稿準備中)

(3) 複数の特定の領域で、統合失調症患者において、疾患重症度や認知機能と AMPA 受容体密度に有意な相関を認めた。(現在投稿準備中)

(4) これまで生体脳で可視化が不可能であった AMPA 受容体を、統合失調症患者において世界で初めて定量し、本疾患の物質的基盤を明らかにした。

(5) 本試験の結果は、多様な症状を呈する統合失調症患者を PET 画像に基づいて層別化することにより、病態生理に基づいた個別化治療 (例：AMPA 受容体遮断薬または作動薬、局所脳刺激療法) を行うための重要な基礎データを提供した。つまりバイオマーカー (生物学的指標) に基づく診断・治療法、「診て治す」治療の実現のために重要な礎石となり、本データは今後の新規診断体系や新規治療法の開発につながることを期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yonezawa Kengo, Tani Hideaki, Nakajima Shinichiro, Nagai Nobuhiro, Koizumi Teruki, Miyazaki Tomoyuki, Mimura Masaru, Takahashi Takuya, Uchida Hiroyuki	4. 巻 243
2. 論文標題 AMPA receptors in schizophrenia: A systematic review of postmortem studies on receptor subunit expression and binding	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Schizophrenia Research	6. 最初と最後の頁 98 ~ 109
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.schres.2022.02.033	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 米澤賢吾, 谷英明, 中島振一郎, 長井信弘, 小泉輝樹, 宮崎智之, 三村將, 高橋琢哉, 内田裕之
2. 発表標題 統合失調症死後脳研究におけるAMPA受容体：系統的レビュー
3. 学会等名 第31回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2021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	中島 振一郎 (NAKAJIMA Shinichiro) (60383866)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・専任講師 (32612)	
研究分担者	中原 理紀 (NAKAHARA Tadaki) (10317240)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・准教授 (32612)	
研究分担者	内田 貴仁 (UCHIDA Takahito) (10627061)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・助教 (32612)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	高橋 琢哉 (TAKAHASHI Takuya)		

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