

令和 3 年 6 月 25 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17081

研究課題名（和文）治療抵抗性統合失調症におけるオキシトシン/バソプレシン系システムの包括的検討

研究課題名（英文）Oxytocin and Vasopressin systems in treatment-resistant schizophrenia.

研究代表者

仲田 祐介（Nakata, Yusuke）

千葉大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40836962

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、統合失調症とオキシトシン/バソプレシン系システムとの相関性を検討した研究であるが、とりわけ、通常の抗精神病薬の治療に対して反応に乏しい治療抵抗性統合失調症の病態に焦点を当てて実施された。結果としては、オキシトシン受容体の一塩基変異、血清オキシトシン濃度と統合失調症の陽性症状・陰性症状との相関、社会認知機能との相関性が認められた。またバソプレシンについても、バソプレシン受容体一塩基変異と陰性症状や社会認知機能との相関性が認められた。これらの結果から、治療抵抗性統合失調症の病態の一部にはオキシトシンやバソプレシンが関与していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、通常の抗精神病薬の治療に対して反応に乏しい治療抵抗性統合失調症の病態に焦点を当てて施行された。結果としては、治療抵抗性統合失調症は自閉症的特性が高いこと、また治療抵抗性統合失調症の病態の一部にはオキシトシン/バソプレシン系システムが関与していることが示唆された。

これらの知見からは、自閉症スペクトラム障害の治療アプローチが治療抵抗性統合失調症に対しても有効である可能性が考えられ、治療抵抗性統合失調症に対する新たな治療選択肢を提起するものである。

研究成果の概要（英文）：This study aims to investigate oxytocin/vasopressin systems in relation to treatment-resistant schizophrenia.

Our findings is that oxytocin receptor single nucleotide polymorphism and serum oxytocin concentration is correlated with positive/negative symptoms and social cognitive dysfunction in schizophrenia. Similarly, vasopressin receptor single nucleotide polymorphism is correlated with negative symptoms and social cognitive dysfunction in schizophrenia.

These findings indicate the correlation between oxytocin/vasopressin systems and etiology of treatment-resistant schizophrenia.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 治療抵抗性統合失調症 自閉症スペクトラム障害 オキシトシン バソプレシン 陰性症状 社会認知機能 神経認知機能

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

オキシトシンは下垂体後葉から分泌されるホルモンであるが、近年これらが、社会認知行動や情動・ストレスに影響し、自閉症スペクトラム障害などの病態にも関与することが明らかとなっている。我々は、統合失調症の中でも、とりわけ、抗精神病薬への反応性が乏しい治療抵抗性統合失調症において、症候学的に自閉症スペクトラム障害と近い病態を有すること、またその病態にオキシトシン系の異常が関与する可能性を見出した。

バソプレシンは、オキシトシンと構造がよく似た神経ペプチドであり、オキシトシンと同様に情動・ストレス、社会行動、記憶に対する作用などが知られており、社会的活動における行動の生物学的基盤に重要な役割を果たすとされる。また、バソプレシンについては、自閉症スペクトラム障害の病態や精神症状との関連性が報告されているが、統合失調症との関連性を報告したものは少ない。

また、アペリンは、バソプレシンの放出を調整する作用を有する可能性が報告されており、自閉症スペクトラム障害や注意欠陥多動性障害との関連性が報告されている。

本研究では、我々が行ってきた研究をさらに発展させ、統合失調症をサブグループ化し、オキシトシン/バソプレシン系システムを包括的に評価することで、治療抵抗性統合失調症の病態とオキシトシン/バソプレシン系システムの関連性を検討した。

またドパミン過感受性精神病 (Dopamine Supersensitivity Psychosis : DSP) の有無とこれらのシステムとの関連性についても検討することとした。

### 2. 研究の目的

統合失調症と自閉症スペクトラム障害の関連性に着目し、両疾患における疾患横断的研究を行うこととした。特に、治療抵抗性統合失調症と自閉症スペクトラム障害において相同性が高いと仮定し、統合失調症を寛解統合失調症と治療抵抗性統合失調症に細分化した上で比較検討を行い、治療抵抗性統合失調症の病態を検証することを本研究の主要な目的としている。また、DSPの有無については、DSPが認められない群 (Non-DSP群とする) において、オキシトシン/バソプレシン系システムとの関連性が高いと仮定し、その仮説を検証することを副目的としている。

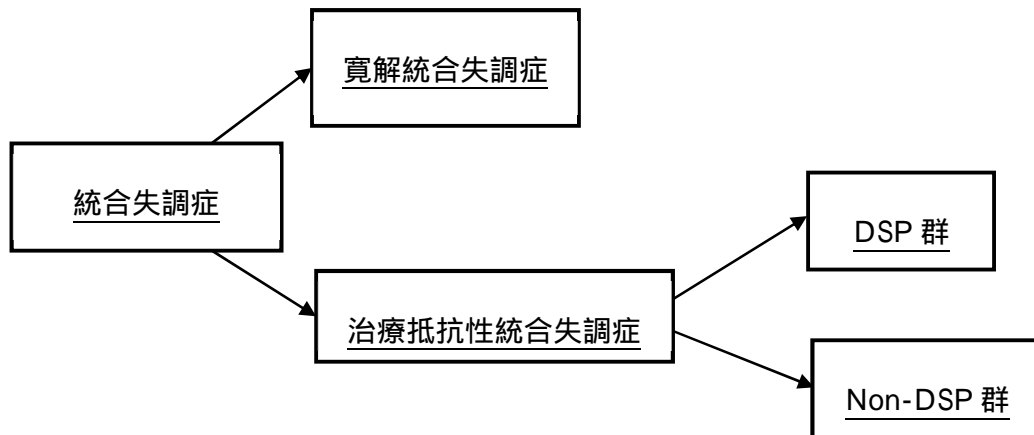
これらの目的を明らかとするため、社会認知機能や情動・ストレスに対する作用を有し、自閉症スペクトラム障害との関連性が報告されているオキシトシン系/バソプレシン系システムに着目し、その生物学的マーカーを、健常者群、寛解統合失調症群、治療抵抗性統合失調症群 (DSP群、Non-DSP群)、自閉症スペクトラム障害で得られた神経・社会認知機能、自閉症的特性、統合失調症症状評価尺度などで比較検討することとした。

### 3. 研究の方法

本研究では、上述のように、健常者群、寛解統合失調症群、治療抵抗性統合失調症群、自閉症スペクトラム群において、オキシトシン/バソプレシン系システムの末梢血マーカーの測定、および一塩基変異解析を行うことで、治療抵抗性統合失調症群の病態 (特に Non-DSP群) が自閉症スペクトラム障害群と相同性が高い病態であるかを検討することとした。

研究施設は千葉大学医学部附属病院とし、対象は健常者、自閉症スペクトラム障害、寛解統合失調症、治療抵抗性統合失調症であり、それぞれ 30 名程度とした。

各々の被験者に対して、オキシトシン受容体・バソプレシン受容体・アペリン受容体等の一塩基変異の解析および末梢血オキシトシン・バソプレシン・アペリン濃度の定量を行った (これらの測定は、Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay で行った)。また、それらのバイオマーカーと、統合失調症の認知機能検査バッテリーである MATRICS-Consensus Cognitive Battery Japanese-version で得られた各認知機能との関連性、自閉症スペクトラム障害で用いられる自閉症的特性の神経心理学的評価尺度である Autism-Spectrum Quotient、Autism Screening Questionnaire、Pervasive Developmental Disorders Autism Society Japan Rating Scale-Text Revision との関連性、統合失調症の症状評価尺度である Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) との関連性、また DSP の有無との関連性を検討した。DSP の有無については、Chouinard が定義した DSP の定義 (Chouinard et al., 1991) にもとづき、抗精神病薬に対する耐性現象の存在、リバウンド精神病の存在、遅発性ジスキネジアの既往または現在存在すること、これらのいずれかが認められた場合に、DSP が認められる (DSP 群) と定義した。なお、本研究は、ヘルシンキ宣言の倫理規約及び厚生労働省・文部科学省による「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に即し、千葉大学医学部の倫理審査委員会で承認を得た上で実施した。

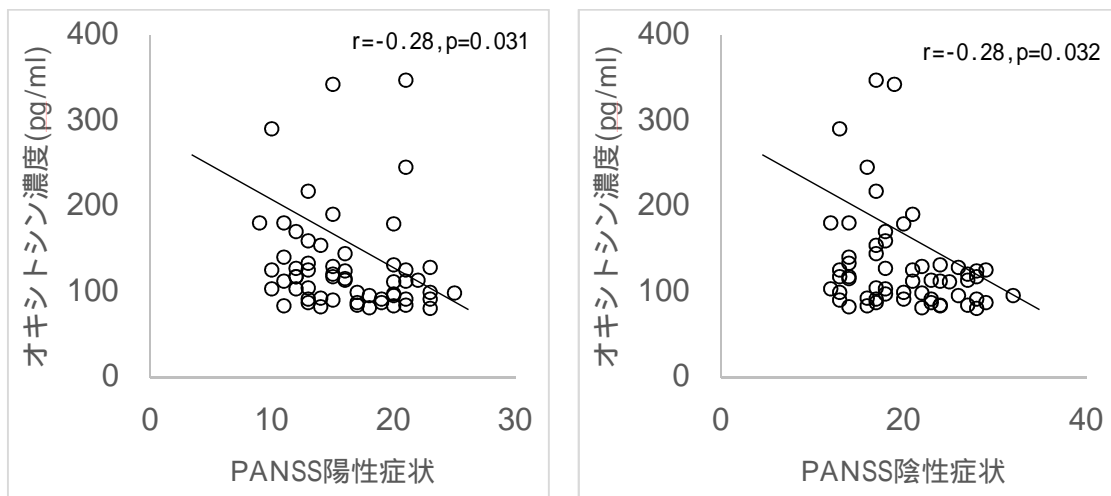


本研究の概念図

#### 4. 研究成果

結果としては、

オキシトシン：オキシトシン受容体の一塩基変異(rs53576/G アレル)と統合失調症の社会認知機能の間に相関性が認められた。そのほかの群では相関性は認められなかった。また血清オキシトシン濃度と PANSS の陽性症状・陰性症状の間に相関性を認め、社会認知機能障害(情動認知)との間にも相関性が認められた。



PANSS とオキシトシン濃度の相関性

バソプレシン：バソプレシン 1b 受容体の一塩基変異(rs28632197/T アレル)と、PANSS の陰性症状との間に相関性を認めた。また、バソプレシン 1a 受容体の一塩基変異(rs7294536/T アレル)と社会認知機能との間に相関性が認められた。

アペリン：認知機能や PANSS、自閉症的特性との間に相関性は認められなかった。

また DSP の有無については、Non-DSP 群で、オキシトシン/バソプレシン系システムとの相関性が高い傾向があった。

これらの結果から、治療抵抗性統合失調症の病態の一部にはオキシトシン/バソプレシン系システムが関与している可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nakata Yusuke, Kanahara Nobuhisa, Kimura Atsushi, Niitsu Tomihisa, Komatsu Hideki, Oda Yasunori, Nakamura Miwako, Ishikawa Masatomo, Hasegawa Tadashi, Kamata Yu, Yamauchi Atsushi, Inazumi Kazuhiko, Kimura Hiroshi, Shiko Yuki, Kawasaki Yohei, Iyo Masaomi	4. 巻 138
2. 論文標題 Oxytocin system dysfunction in patients with treatment-resistant schizophrenia: Alterations of blood oxytocin levels and effect of a genetic variant of OXTR	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Psychiatric Research	6. 最初と最後の頁 219 ~ 227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpsychires.2021.03.053	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 -

1. 著者名 Nakata Yusuke, Kanahara Nobuhisa, Kimura Atsushi, Niitsu Tomihisa, Komatsu Hideki, Oda Yasunori, Ishikawa Masatomo, Hasegawa Tadashi, Kamata Yu, Yamauchi Atsushi, Inazumi Kazuhiko, Kimura Hiroshi, Iyo Masaomi	4. 巻 22
2. 論文標題 Autistic traits and cognitive profiles of treatment-resistant schizophrenia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Schizophrenia Research: Cognition	6. 最初と最後の頁 100186 ~ 100186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.scog.2020.100186	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	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 仲田 祐介
2. 発表標題 治療抵抗性統合失調症の自閉症的特性とオキシトシン系システム障害：寛解統合失調症および自閉症スペクトラム障害との神経心理学的・遺伝学的比較検討
3. 学会等名 日本神経精神薬理学会
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
---------------------------	-----------------------	----

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