

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：13501

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K17097

研究課題名（和文）難治性統合失調症における安息香酸の効果とグルタミン酸・グルタチオンの変化

研究課題名（英文）Effects of Benzoic Acid on Treatment-Resistant Schizophrenia and Changes in Glutamate and Glutathione

研究代表者

岩田 祐輔 (Iwata, Yusuke)

山梨大学・大学院総合研究部・准教授

研究者番号：00594772

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）：本研究は治療性統合失調症患者にグルタミン酸作動薬である安息香酸ナトリウム（D-amino acid oxidase inhibitor）を2g/日6週間投与し、脳内のグルタミン酸濃度、グルタチオン濃度を計測した初めての研究である。グルタミン酸とグルタチオンの変化、症状と認知機能の変動の関連について検討した。本研究の遂行に伴い日本で始めてMRSにてGABA、グルタチオンを測定する撮像方法であるHERMESを山梨大学に導入した。試験撮像を繰り返しデータクオリティを確認した。データクオリティも問題なく、認知機能検査も含め滞りなく研究は行われた。今後データ解析を行い結果を報告予定となっている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

統合失調症の罹患率は人口の1%である。現在有効な薬物療法は抗精神病薬であるが、約3割の患者は治療に反応しない。統合失調症の病態仮説の一つにグルタミン酸受容体仮説というものがある。グルタミン酸仮説に基づいたグルタミン酸作動薬がこれまでに試されてきたがその作用機序について人体で脳内グルタミン酸を測定した研究はない。本研究によりグルタミン酸作動薬による脳内グルタミン酸の変化とその臨床効果について知見が得られた。

研究成果の概要（英文）：This study is the first to administer the glutamatergic agent sodium benzoate (a D-amino acid oxidase inhibitor) to treatment-resistant schizophrenia patients and measure the concentrations of glutamate and glutathione in the brain. In the course of this research, the HERMES imaging protocol, which measures GABA and glutathione using MRS, was introduced to Yamanashi University for the first time in Japan. The data quality was without issues, and the study, including cognitive function tests, was conducted smoothly. Moving forward, data analysis will be performed, and the results will be reported.

研究分野：統合失調症

キーワード：統合失調症 グルタミン酸 グルタチオン

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は全人口の約1%が罹患し、社会的機能の著しい低下を特徴とする疾患である。現在、統合失調症の薬物療法の中心はドパミン受容体遮断薬であるが、約30%の患者はこれらの薬剤に反応しない。ドパミン受容体遮断薬に治療反応を示す患者は線条体ドパミン生成能が高いと報告されているが、治療抵抗性統合失調症患者では線条体ドパミン生成能が健常者と差がなく、前帯状回 (ACC) でのグルタミン酸濃度が高いことが示されている。このことから、治療抵抗性統合失調症ではグルタミン酸神経伝達異常が主たる病態の中心である可能性が示唆されている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、治療抵抗性統合失調症患者にグルタミン酸作動薬である安息香酸ナトリウムを投与し、脳内のグルタミン酸濃度およびグルタチオン濃度の変化を検討することである。また、安息香酸ナトリウムにより症状が改善する患者の生物学的特徴を明らかにすることである。これにより、安息香酸ナトリウムが統合失調症患者の精神症状および認知機能障害を改善するメカニズムを解明し、治療に反応する患者の特徴を特定することを目指す。

3. 研究の方法

本研究は、治療抵抗性統合失調症患者を対象に、安息香酸ナトリウムを投与し、投与前後の脳内グルタミン酸およびグルタチオン濃度を 1H-MRS を用いて測定するものである。研究は山梨大学医学部附属病院で実施し、試験薬として安息香酸ナトリウムを 2g/日 (1g を朝夕 2 回) 投与する。研究期間中は、定期的に臨床症状や認知機能の評価を行い、データの解析を通じて安息香酸ナトリウムの効果を検証する。

4. 研究成果

グルタミン酸、グルタチオン測定のために MRS の特殊な撮像方法である HERMES を導入した。試験撮像のデータクオリティを確認し、良好な結果が得られたため山梨大学医学部附属病院での撮像を開始した。認知機能評価についても滞りなく行われた。約 10 名の患者が研究を完遂し、現在データを解析中であり、今後発表を計画している。

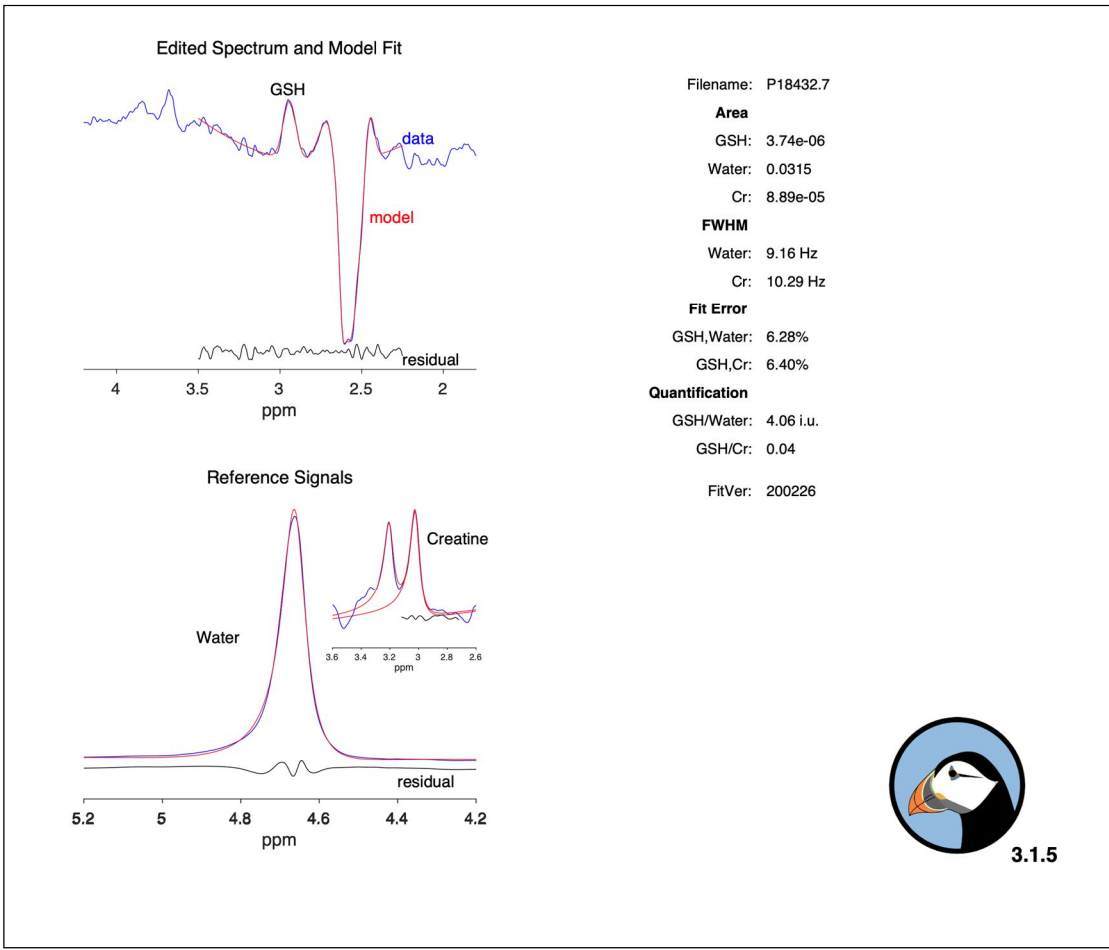
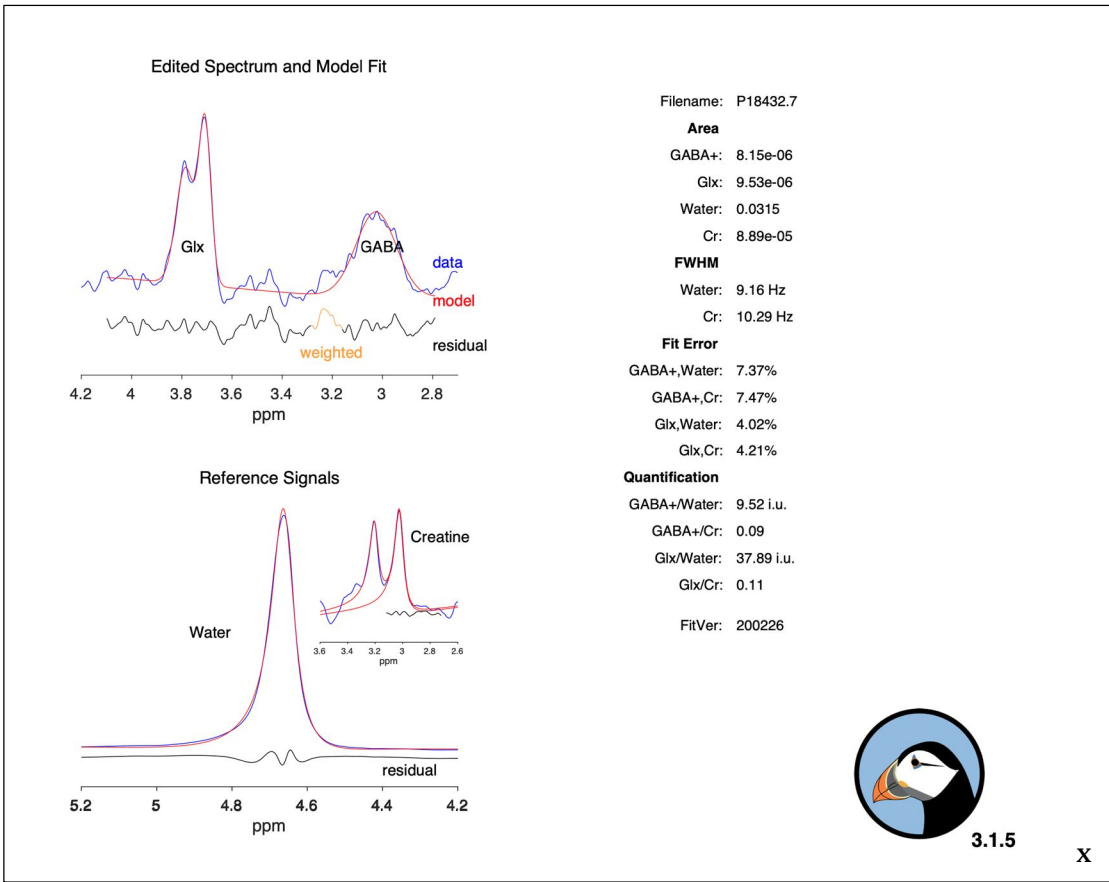
Kim, Julia, Jianmeng Song, Yasaman Kambari, Eric Plitman, Parita Shah, Yusuke Iwata, Fernando Caravaggio, et al. 2023. "Cortical Thinning in Relation to Impaired Insight into Illness in Patients with Treatment Resistant Schizophrenia." *Schizophrenia (Heidelberg, Germany)* 9 (1): 27.

Kitajima, Kazutoshi, Shunsuke Tamura, Daiki Sasabayashi, Shinichiro Nakajima, Yusuke Iwata, Fumihiko Ueno, Yoshifumi Takai, et al. 2023. "Decreased Cortical Gyrfication and Surface Area in the Left Medial Parietal Cortex in Patients with Treatment-Resistant and Ultratreatment-Resistant Schizophrenia." *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 77 (1): 2–11.

Sone, Daichi, Alexandra Young, Shunichiro Shinagawa, Sakiko Tsugawa, Yusuke Iwata, Ryosuke Tarumi, Kamiyu Ogyu, et al. 2024. "Disease Progression Patterns of Brain Morphology in Schizophrenia: More Progressed Stages in Treatment Resistance." *Schizophrenia Bulletin* 50 (2): 393–402.

Torres-Carmona, Edgardo, Fumihiko Ueno, Yusuke Iwata, Shinichiro Nakajima, Jianmeng Song, Wanna Mar, Ali Abdolizadeh, et al. 2024. "Elevated Intrinsic Cortical Curvature in Treatment-Resistant Schizophrenia: Evidence of Structural Deformation in Functional Connectivity Areas and Comparison with Alternate Indices of Structure." *Schizophrenia Research* 269 (May): 103–13.

Ueno, Fumihiko, Yusuke Iwata, Shinichiro Nakajima, Fernando Caravaggio, Jose M. Rubio, Guillermo Horga, Clifford M. Cassidy, et al. 2022. "Neuromelanin Accumulation in Patients with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 132 (January): 1205–13.



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 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yusuke Iwata, Shinichiro Nakajima, Eric Plitman, Peter Truong, Ali Bani-Fatemi, Fernando Caravaggio, Julia Kim, Parita Shah, Wanna Mar, Sofia Chavez, Gary Remington, Philip Gerretsen, Vincenzo De Luca, Napapon Sailasuta, Ariel Graff-Guerrero	4. 巻 2
2. 論文標題 Glutathione Levels and Glutathione-Glutamate Correlation in Patients With Treatment-Resistant Schizophrenia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Schizophrenia Bulletin Open	6. 最初と最後の頁 sgab006
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/schizbullopen/sgab006	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 該当する

1. 著者名 Shah Parita, Iwata Yusuke, Brown Eric E., Kim Julia, Sanches Marcos, Takeuchi Hiroyoshi, Nakajima Shinichiro, Hahn Margaret, Remington Gary, Gerretsen Philip, Graff-Guerrero Ariel	4. 巻 270
2. 論文標題 Clozapine response trajectories and predictors of non-response in treatment-resistant schizophrenia: a chart review study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 11~22
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00406-019-01053-6	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 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------