

令和 5 年 5 月 19 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16640

研究課題名(和文) N-メチル-D-アスパラギン酸受容体作動薬による治療抵抗性統合失調症治療の再検討

研究課題名(英文) Revisiting the treatment of treatment-resistant schizophrenia by N-methyl-D-aspartate agonists

研究代表者

木村 大 (Kimura, Hiroshi)

千葉大学・大学院医学研究院・特任講師

研究者番号：10646409

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体機能低下により認知機能障害が起こることが知られているが、抗精神病薬を慢性的に投与されているにも関わらずドパミン過感受性状態(DSS)を呈さない非DSSモデルラットではNMDA受容体機能が低下していることを以前報告した。ついで、今回の研究により、DSSラットでは線条体や海馬のCA3および歯状回領域で神経障害を来しているが、非DSSラットではその障害が歯状回だけに留まっていることまで判明し、障害部位の違いが認知機能障害と関連することが推測された。今後さらなる検討が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでの治療抵抗性統合失調症研究は、抗精神病薬に対する耐性だけを基準に診断しており、実際は様々な遺伝的素因を持つグループが混在していた。今回の我々は抗精神病薬に対する反応性の違いから、治療抵抗性をドパミン過感受性グループと非ドパミン過感受性グループに分けて研究することで、よその後の評価につなげることが出来た。そのため、今後の統合失調症研究を行う上で、新しいグループ分けを提案できたと考えられ、今後より精緻な研究を進めていく足掛かりになると思われる。

研究成果の概要(英文)：It is well known that cognitive dysfunction occurs due to decreased N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor functions. We previously reported that NMDA receptor function is decreased in a non-dopamine supersensitivity state (DSS) rat model that does not exhibit DSS despite chronic treatment with antipsychotic drugs. In addition, the present study revealed that DSS rats exhibit neurological deficits in the striatum and hippocampal CA3 and dentate gyrus regions, while non-DSS rats show deficits only in the dentate gyrus, suggesting that differences in the location of deficits are associated with cognitive dysfunction. Further studies are needed.

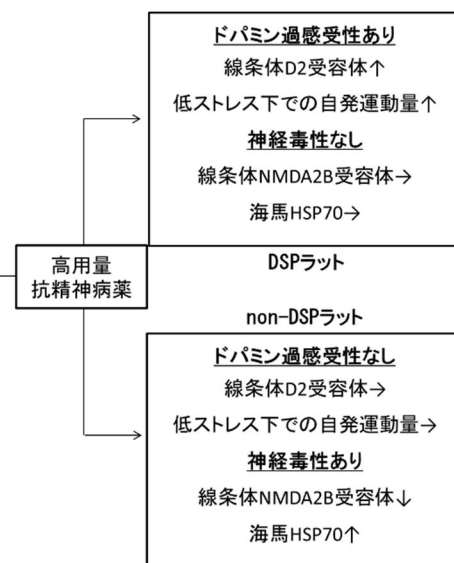
研究分野：統合失調症

キーワード：統合失調症 抗精神病薬 ドパミン過感受性 認知機能

1. 研究開始当初の背景

海外と比較して、本邦では未だに多剤併用や高用量の抗精神病薬が使用されることが多いが、一部の患者では病状の不安定性を特徴とする DSP という病態に至ることが広く認知されてきた。ところで、DSP は初期には治療に反応するが、その後の薬剤の増量による D2 受容体 (DRD2) の過剰遮断に対して、ドパミンシグナルを維持するために代償性に DRD2 を増加させることが出来る、つまりは抗精神病薬への反応がある群と考えられる。一方で、高用量の抗精神病薬に対しても治療反応性に乏しく、DSP にもならない群 (nonDSP 群) が存在し、non-DSPこそが真の治療抵抗性であると言える。

我々は non-DSP 群では NMDA2B 受容体機能が低下し(Oda et al. 2017)、更には神経損傷のマーカーとなるヒートショックプロテイン 70 (HSP70)が上昇することをつきとめた(Kimura et al. 第 29 回日本生物学的精神医学会)。抗精神病薬によるこれらドパミン以外の変異が、治療抵抗性につながると考えられる。



NMDA 受容体機能低下仮説から、これまでに新たな統合失調症治療薬として様々な NMDA 受容体作動薬の臨床研究が行われてきたが、その有効性については依然として一定の見解に至っていない (Lane et al. 2005, Weiser et al. 2012, Iwata et al. 2015)。

本研究の主眼は長期高用量の抗精神病薬により NMDA 受容体機能が低下したラットへの NMDA 受容体作動薬の効果を調べることであり、高用量の抗精神病薬にも反応しない治療抵抗性統合失調症の新たな治療戦略の開発につながるものと思われる。

2. 研究の目的

欧米において治療抵抗性統合失調症(TRS)に対する治療薬候補として D-セリンや D-サイクロセリンの臨床試験がおこなわれてはいるが、実際に NMDA 受容体機能の低下し

た患者だけをターゲットにした試験が行われてこなかったことから、有効性についても一定の見解に至っていない。そのため、NMDA 受容体発現の低下した群にターゲットをしぼり作動薬の効果判定をする必要があるが、我々は non-DSP モデルラットで NMDA 受容体機能低下を来たしていることを世界で初めて発見した。non-DSP モデルラットに NMDA 受容体アロステリック作動薬である D-セリンまたは部分アゴニストである D-サイクロセリンを投与し、認知機能障害および神経損傷に対するその効果を総合的に判定し、今後の臨床研究につなげることである。non-DSP は実際の患者でも症候学的に診断可能であることから、本研究の成果はヒトへの治療に臨床応用できる創造性の高い研究であると考えている。

3 . 研究の方法

実験 1

高用量の抗精神病薬により DSP または non-DSP 状態となったラットに対し、D-セリンまたは D-サイクロセリンを投与し、認知機能改善効果を DSP と non-DSP ラットで比較する。

【方法】

ハロペリドール (HAL)高用量(HAL: 0.75mg/kg/day)または溶媒(VEH)を浸透圧ミニポンプを用いて 14 日間持続投与し、15 日目にラットの自発運動量を測定し、階層クラスター分析により HAL 群を DSP 群と non-DSP 群に振り分ける。その後、両群に対して生理食塩水または D-セリン (300mg or 600mg/kg/day)、D-サイクロセリン (10mg/kg/day) を連日腹腔内投与し、下記の行動学的実験を行う。

認知機能障害の指標である pre pulse inhibition test (PPI) および T 迷路試験を施行し、D-セリンまたは D-サイクロセリンによる認知機能改善効果を調べる。

実験 2

高用量の抗精神病薬により DSP または non-DSP 状態となったラットに対し、D-セリンまたは D-サイクロセリンを投与し、神経損傷改善効果を DSP と non-DSP ラットで比較する。

【方法】

Day22 までは実験 1 と同様に行う。

神経損傷の指標として海馬中(CA1, CA3, 歯状回)の HSP70 および HSP90 を Western Blot 法(WB)で測定する。

BrdU 免疫組織染色 (IHC)により歯状回および脳室下帯での細胞増殖能を測定する。

さらに、同部位のゴルジ染色 (Golgi)を行い、これらの部位のスパイン密度を定量する。

一方で、神経機能の調節で核となる炎症性サイトカイン(IL-6, TNF- α , IL-1 β)を enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)で測定する。

これら - の実験により、D-セリンまたは D-サイクロセリンの有する神経損傷改善効果を評価する。

4 . 研究成果

NMDA 受容体機能の低下したラットに対する NMDA 受容体作動薬の効果を検証することを主眼とし、NMDA 受容体機能の低下した非ドパミン過感受性モデルラットおよび受容体機能は正常なドパミン過感受性モデルラットを作成した。その後の研究でドパミン過感受性モデルラットでは線条体や海馬の CA3 および DG 領域で神経障害を来しているが、非ドパミン過感受性モデルラットではその障害が DG だけに留まっていることまで調べた。一方で、これらのモデルラットに対して、認知機能障害の指標である NORT (novel object recognition test) および T 迷路試験を行い、繰り返し試行錯誤し検討したが、NORT による認知機能評価に難渋してしまい、NMDA 受容体作動薬による認知機能改善効果を証明することが出来ずに終わった。一方で、ドパミン過感受性ラットと非ドパミン過感受性ラットについて、新たにその生物学的メカニズムの違いを示すことが出来た。今回の成果を積み重ねることで、抗精神病薬による新たな治療戦略の開発につなげていく必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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
---------	---------