

令和 6 年 5 月 16 日現在

機関番号：32612

研究種目：挑戦的研究（開拓）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K20603

研究課題名（和文）統合失調症の病前診断マーカーの開発：世界初AMPA受容体PET研究

研究課題名（英文）Development of pre-morbid diagnostic marker of schizophrenia: 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）・教授

研究者番号：40327630

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 19,800,000円

研究成果の概要（和文）：発病前ではあるものの精神病発症のリスクの高い一群が精神病発症危険状態（At Risk Mental State [ARMS]）である。ARMSのうち約30%が精神病（主に統合失調症）に移行するが、“移行者”を正確に早期診断する方法はないため治療の遅れにつながり、予後の悪化につながっていた。本試験では、AMPA受容体の量と分布に基づいて精神病への移行を予測する研究の実行可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本試験では、ARMS症例におけるPET研究の実行可能性を明らかにするとともに、これまで生体脳で可視化が不可能であったAMPA受容体をARMS症例において世界で初めて定量した。最終結果解析が待たれるものの、本試験の結果は、ARMS症例におけるPET研究の今後の発展に寄与するだけでなく、病態生理に基づいた個別化診断・治療を行うための重要な基礎データを提供した。

研究成果の概要（英文）：At Risk Mental State (ARMS) is a group of individuals who are at high risk of developing psychosis before the onset of illness. People with ARMS often exhibit subtle symptoms such as changes in thinking, mood, and behavior that precede full-blown psychosis. Identifying these individuals early can be crucial for preventive interventions as about 30% of ARMS patients transition to psychosis (mainly schizophrenia). There was no accurate early diagnosis of "transitioners," leading to delays in treatment and worse prognosis. However, current diagnostic methods lack the precision needed to distinguish between those who will develop psychosis and those who will not. This study demonstrates the feasibility of a study to predict transition to psychosis based on the amount and distribution of AMPA receptors. The findings of this study could pave the way for future research into other biomarkers and risk factors associated with the transition to psychosis.

研究分野：精神医学

キーワード：精神病 精神病発症危険状態 AMPA受容体 PET

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 統合失調症は早期発見・早期治療により、より良い予後が達成できることが明らかにされており、近年注目を集めているのが、精神病発症危険状態 (At Risk Mental State [ARMS]) という、発病前ではあるものの精神病発症のリスクの高い一群である。ARMS のうち約 30% が精神病 (主に統合失調症) に移行するが、現時点において“移行者”を正確に早期診断する方法はないため治療の遅れにつながり、予後の悪化につながっていた。

(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グルタミン酸神経系の AMPA 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、精神機能に発展すると考えられている。脳内 AMPA 受容体密度に基づき、ARMS から統合失調症に移行する者の診断が事前に可能になれば、世界初の物質的基盤に基づく精神疾患の発病予測が実現する。また、新たな機序に基づく治療法開発も可能になると考えられた。

(3) 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 [¹¹C]K-2 の開発に世界で初めて成功した (Miyazaki et al. Nat Med 2020)。[¹¹C]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有意な [¹¹C]K-2 シグナルの低下が見られ、[¹¹C]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 [¹¹C]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 [¹¹C]K-2 はヒト生体脳において、AMPA 受容体の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。

(4) ARMS 症例に対する PET 研究は少なかった。ARMS 症例は、ストレスに対して脆弱な傾向があり、PET 検査の実行可能性は十分に検証されていなかった。

(5) 精神疾患の病態解明には、PET に加えて、高い空間分解能で脳構造・機能・化学を評価する MRI の各モダリティが極めて有用である。1H-磁気共鳴スペクトロスコピー (magnetic resonance spectroscopy: MRS) は生体内のグルタミン酸などの代謝物質を測定、安静時機能的磁気共鳴画像法 (resting-state functional MRI: rsfMRI) は脳領域間の内的な機能結合や脳全体のネットワークとしての性質を評価、拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging: DTI) は白質神経線維の走行、統合性の構造的評価が可能である。そこで、AMPA 受容体の定量化とこれらのモダリティを組み合わせ、グルタミン酸神経系の多面的評価が可能になり、AMPA 受容体が ARMS および統合失調症の病態生理に迫ることができる、と考えられた。

2. 研究の目的

(1) ARMS 症例を対象に、[¹¹C]K-2 を使用した PET 撮像を実施し、実行可能性を検証するとともに、AMPA 受容体密度を定量し、統合失調症移行する ARMS 症例、移行しない ARMS 症例において比較し、移行者の特徴を明らかにすることを目的とした。

(2) 脳内グルタミン酸濃度 (MRS)、白質神経線維の走行・統合性 (DTI)、脳領域間の内的な機能結合 (rsfMRI) についても測定することにより、グルタミン酸神経系を多面的に評価し、AMPA 受容体密度と組み合わせ、機械学習により移行者を予測する精度を向上させることも目的とした。

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。SIPS (Structured Interview for Prodromal Syndromes) / SOPS (The Scale of Prodromal Symptoms) の ARMS の診断基準を満たす 16-39 歳の同意能力を有するものを組み入れた。全ての参加者から書面同意を得た。また、未成年の場合、保護者からも同意を得た。

(2) [¹¹C]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) 第1回PET検査実施後、2年間追跡した。3ヶ月に1回、対面調査を実施し、薬物療法の有無と内容、SIPS/SOPSに含まれる精神病状態の診断基準(Presence of Psychotic Symptoms criteria; POPS)を満たすか否かを確認した。精神病状態の基準を満たす場合、アメリカ精神医学会診断基準(DSM-5)に基づく診断を確定した。

4. 研究成果

(1) R6年3月までに、本試験には7名が参加した。追跡期間中に0名が脱落し、0名が精神病状態を呈した。

(2) ARMS症例における $[^{11}\text{C}]\text{K-2}$ を用いたPET撮像は、有害事象を観察することなく、成功裡に完了した。ARMS症例に対する $[^{11}\text{C}]\text{K-2}$ を用いたPET撮像の実行可能性を確認した。

(3) 本試験は現在も進行中であり、終了後、データを解析する予定である。

(4) 脳内AMPA受容体密度に基づき、ARMSから統合失調症に移行する者の診断が事前に可能になれば、世界初の物質的基盤に基づく精神疾患の発病予測が実現する。また、新たな機序に基づく治療法開発も期待される。

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 1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 -

1. 著者名 Komatsu Yuki, Takehara Moe, Hart Xenia, Takahashi Yuna, Hori Satoko, Ueno Fumihiko, Uchida Hiroyuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Advancements in Non-Dopaminergic Treatments for Schizophrenia: A Systematic Review of Pipeline Developments	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Pharmacopsychiatry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-2307-6484	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, 三村将, 高橋琢哉
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	根本 隆洋 (Nemoto Takahiro) (20296693)	東邦大学・医学部・教授 (32661)	

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
研究分担者	中島 振一郎 (Nakajima Shinichiro) (60383866)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師 (32612)	

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