

【要約】

Exploration of GABA system abnormalities in patients with treatment-resistant schizophrenia
(治療抵抗性統合失調症患者における GABA 神経系異常の探索)

千葉大学大学院医学薬学府
先端医学薬学専攻
(主任：伊豫雅臣教授)
宮澤 惇宏

【目的】

統合失調症は思春期後半から前青年期に発病する代表的な精神病性疾患である。

統合失調症の一部には、難治性の経過を辿る治療抵抗性統合失調症（TRS）がある。TRS は統合失調症全体の 3 割を占めるとされており、重篤な社会生活機能の低下を来たすこともあり臨床的に問題となっている。

TRS への有効性が唯一確立されている抗精神病薬にクロザピン（CLZ）がある。しかしながら、他の抗精神病薬に勝る薬理作用を説明する作用機序は現在まで不明である。

統合失調症の病態仮説として、近年、 γ -アミノ酪酸（GABA）仮説が提唱されている。

TRS の病態の一部に関して、近年では GABA 神経系の異常が関与しているとの報告がある。また、CLZ も GABA 神経系に作用する可能性が基礎研究において強く推定されてきた。

GABA 機能の探索に関しては、経頭蓋刺激装置(TMS)を用いた皮質静止時間(CSP)が GABA 機能の指標として用いられ、後半部分は GABA_B 受容体を介した機能の指標として確立されている。また、一塩基多型(SNP)の研究も行われている。

これらの知見から、統合失調症の病態において、TRS に注目して GABA 神経系の機能を評価し、検討することは有用な可能性がある。そこで、本研究では TRS 患者の GABA 神経系の機能を、その他の統合失調症患者や健常者と比較し、TRS における GABA 機能障害を明らかにすることを目的とした。

【方法】

本論文は 3 つの研究を行い検証した。

研究 1 は、TMS を用いた CSP 測定を行った。TRS 患者に対して、非治療抵抗性統合失調症患者（Non-TRS）と健常者（HC）をコントロール群として CSP を測定し、その差を評価した。特に CLZ による影響も考慮し、統合失調症全体を CLZ 服用患者群、CLZ 非服用患者群とに分けて、HC 群も併せて 3 群での比較も行った。

研究 2 は、当教室での CSP 測定の結果を含めて、CSP への抗精神病薬の影響を評価するために、系統的レビューとメタ解析を行った。

研究 3 として、TRS 患者を対象として、SNP の関連解析も行なった。

本研究は千葉大学大学院医学研究院の倫理審査委員会と生命倫理審査委員会に承認を受けた。また、CSP の測定と評価に関する研究と SNP 関連解析に関しては被験者に十分な説明を行った上、文書にて参加の同意取得を行った。

統合失調症患者(SCH)は Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders、第 5 版（DSM-5）により診断のなされた統合失調症及び統合失調感情障害を主診断とする者である。TRS の基準は、一少なくとも 2 種類の抗精神病薬を chlorpromazine 換算で 600mg/日以上による薬物療法に対して、陽性症状が十分な改善を示さず、直近 1 年の Global Assessment of Functioning (GAF) が 41 点を越えない者を TRS (反応性不良) と定義し、

CLZによる薬物療法中の者とそれ以外の者を組み込んだ。健常者(HC)は精神疾患の既往のない者である。

研究1において、測定項目はSCHとHCには共にCSPを測定し、SCHは臨床症状尺度としてPANSS (Positive and Negative Syndrome Scale; Kay, 1976)とGAF (Global Assessment of Functioning)による評価を行った。被検者は、TRS 18名 (CLZ服用患者 12名)、Non-TRS 20名、HC 27名で評価した。

TMS [Magstim Rapid 2: the Magstim company Ltd]により被験者左運動野に単発の磁気刺激を与えて測定した。右第一背側骨間筋を標的筋とした。被検者を脱力状態とし、運動誘発電位(Motor evoked potential: MEP)を測定し、刺激部位(焦点運動野)を決定する。その後同部位で刺激強度を調節し、安静時閾値(Resting motor threshold: RMT)を決定した。本研究では、標的筋の安静状態で、50%の確率で $50\mu\text{V}$ 以上のMEP振幅が出現する刺激強度をRMTと定義した。続いて最大筋収縮の20%を保った状態で焦点運動野にRMTの1.2倍の強度の単発磁気刺激を与えることでCSPを測定した。5回測定し、その平均を測定値とした。

研究2において、Pub medとEmbase psychiatryで1996年から2020年までの文献検索を行い、最終的に当教室でのデータも含めて8つの文献でメタ解析を行った。検索キーワードは、“Motor cortex AND psychiatry OR schizophrenia”、“TMS AND psychiatry OR schizophrenia”、“Cortical silent period AND schizophrenia”とした。抗精神病薬は、CLZ服用群と、CLZと似た構造を持つOlanzapine/Quetiapine群、それら以外の抗精神病薬服用群との3群に分けて、それぞれを健常者(HC)と比較して検討した。

研究3においては、TRS 357名、Non-TRS 682名、HC 508名の血液検体を集め、採取した血液検体よりQIAamp DNA Blood Mini kit(250)(Qiagen,US)を用いてDNAを抽出した。対象のSNPはGAD1関連のSNPsとしてrs3749034とrs769404を、GABA_B関連のSNPsとしてrs10985765とrs3750344を選択した。

すべての統計処理はSPSS ver.25を用いて行われた。3群の比較に関して、連続変数はANOVA、カテゴリカル変数はフィッシャーの正確検定にて比較した。2群の比較に関しては、連続変数はStudent's t検定、カテゴリカル変数はフィッシャーの正確検定にて比較した。P<0.05を有意水準閾値と設定した。

メタ解析に関しては、Review-Manager ver.5.4を用いて行なった。サンプルサイズに基づいて平均と標準偏差(SD)に重みを付けながら、変量効果モデルで実行しました。各研究における患者グループと対照グループの間の95%信頼区間(CI)でのCSPの平均差を計算した。不均一性は、I²統計とCochran's Q testで評価した。

【結果】

研究1では、TRS患者群でのCSPは他の2群(Non-TRS、HC)に比較して、有意に延長していた。CLZ服用患者群のCSPは非CLZ服用患者群(Non-CLZ)とHC群に比較して有意に延長していた。PANSS得点とGAFとCSP値の相関性を検証したところ、

TRS 患者群全体において GAF と正相関を認めた。

研究 2 の結果は、CLZ 服用群で HC に比較して CSP が延長しているという結果であった。他の 2 群では、HC との比較では有意な差は得られなかった。

研究 3 では、GAD1 関連の rs3749034 では minor allele が TRS で HC 群に比較して多く、GABBR2 関連の rs10985765 では minor allele が統合失調症全体と TRS で HC に比較して多いという結果であった。

【考察】

CSP 測定の研究では、TRS 患者で CSP の有意な延長を認め、これは CLZ 服用による影響が考えられた。TRS の中でも重症度が高い非 CLZ 服用患者では CSP の延長は観察されず、病状よりも CLZ によって延長されていることが示唆された。この結果は、CLZ 服用患者で CSP が健常群や他剤服用者よりも延長していたことを報告する先行研究を指示する結果となった。近年 CLZ の新たな作用機序仮説として、GABA_B 受容体アゴニスト作用が注目されてきているが、今回の結果は改めてその可能性を示すものである。CLZ の作用機序として、GABA_B 受容体を介した作用機序の可能性があると考えられ、メタ解析でも、その結果を支持するものであった。このことから、CLZ が有効である TRS においても、その病態の一部に GABA 神経系、特に GABA_B 受容体を介した GABA 機能が関与している可能性を考えた。

SNP の関連解析に関しては、rs3749034 については、先行研究では標準 allele が小児期発症状の遺伝的リスクや脳皮質の厚さへの関与、特にホモ接合体で脳皮質の厚さが低下している報告がある。その一方で、変異 allele のキャリアーでワーキングメモリーなどの認知機能低下の報告がある。今回の結果では、多くの場合に変異 allele のホモ接合体が TRS で多いと言う結果であった。TRS の認知機能障害は近年検討されており、GABA 機能の障害が認知機能障害と関係することも指摘されている。本研究の結果だけでは機能的な事を言及するには不十分であるが、今後、認知機能・臨床評価などの機能的な指標も含めて検討していくことが必要かもしれない。

rs1098575 については、統合失調症に関する先行研究はなく、今回、TRS に注目して検討した。本研究では TRS 特有の変化は見出せなかったが、統合失調症と健常者では何らかの違いがある可能性を示すものであった。

本論文は、TRS における病態の一部に GABA 神経系、特に GABA_B 受容体を介した GABA 機能が関与している可能性を示唆し、統合失調症の重症度に関する病態仮説に有益な情報を提供するものであり、今後のさらなる研究の方向性を示していると考えられる。

【結語】

クロザピンの作用機序として、GABA_B 受容体を介した作用が関与している可能性を考え

た。クロザピンが有効である、治療抵抗性統合失調症についても、病態の一部に GABA_B 受容体を介した GABA 機能の関与が考えられた。

また、一塩基多型の結果においても、治療抵抗性統合失調症に何らかの GABA 神経系の問題が関与している可能性が示唆された。