

■受領No.1352

## 統合失調症の個別化治療実現に向けた NMDA 受容体機能/GABA ニューロン関連バイオマーカーの開発

代表研究者

多田 真理子 東京大学医学部附属病院精神神経科 助教



### 1. 研究目的

統合失調症は、思春期から青年期に発症し、難治の認知機能障害の遷延により、大きな社会経済的損失をもたらしている。既存のドパミンD2受容体拮抗薬は、認知機能障害には効果が得られないため、新たな分子標的が探索されている。

本研究の目的は、認知機能障害の改善を目指した治療薬開発に貢献し、治療薬が真に奏功する患者群を同定するためのバイオマーカーを開発することである。認知機能障害と関連する分子標的の候補として、NMDA受容体機能異常、GABAニューロン機能異常があり、これらに作用する治療薬開発と治験が行われているが、現時点では十分な効果を見出せていない。統合失調症は、症候の問診のみで診断されるが、生物学的に異種な集団であることが考えられており、標的薬の効果をj得るためには、病態と関連したバイオマーカーによる適切な症例選択が必要であると考えられる。

NMDA受容体機能とGABAニューロン機能を反映するバイオマーカーの候補として、それぞれ、血中グルタミン酸濃度・脳波MMN、脳波 $\gamma$ オシレーションは有力である。いずれも申請者らの先行研究で、患者において異常が見られることが確認されており（Nagai et al., 2013; Tada et al., 2016; Nagai et al., 2017）、血中分子や頭皮上脳波計測は、臨床場面ですでに広く用いられている手段であるため、実用化にむけて、医療者、患者双方にとって受け入れやすいバイオマーカーである。

本研究では、これらのバイオマーカーが反映する臨床症状や予後を調べるとともに、脳波計測システムの簡易化をめざし、研究開発目的の64電極型計測器と、臨床応用にむけた12電極型の簡易タイプを併用し、双方の互換性を調べ、様々な臨床場面（クリニックの外来、精神科入院病棟、往診）で実用可能なバイオマーカーを開発することを目指した。

### 2. 研究内容

本研究では、統合失調症の早期段階の患者を対象とし、患者は東京大学医学部附属病院精神神経科で外来もしくは入院治療を受けた者を対象とし、東京大学医学部倫理委員会に承認された方法で研究の説明し同意を得た者が参加した。これまでに申請者らが確立した方法で（Nagai et al., 2013; Tada et al., 2016; Nagai et al., 2017）MMNには聴覚オッドボール課題、 $\gamma$ オシレーションには聴性定常反応課題（ASSR）を用いて脳波測定を行った。脳波測定は64電極の脳波計（Netstation System 200）を用いて行い、EEGLABを用いて脳波の加算平均波形算出および時間周波数解析を行った。測定時に末梢血グルタミン酸等のアミノ酸濃度計測のための採血、患者の臨床症状や転帰の調査を行った。 $\gamma$ オシレーションと患者の血中Dセリン濃度が関連していることを見出した（Koshiyama et al., 2019）。さらに、症状の安定している一部の患者を対象に、持ち運びが可能な12電極の簡易型

脳波記録システム (ポリメイト II) を用いた測定系でも同様の計測を行い、64電極の脳波計で得られた信号値と比較し、同様の特徴をもつ波形が得られたことを確認した。またMMNなどの脳波指標に関して、これまでの基礎的研究と臨床的研究の文献調査を行い、トランスレーショナル研究や臨床診断に有用なバイオマーカーであることを検討し、報告した (多田ら, 2018; Tada et al., 2019)。

### 3. 発表 (研究成果の発表)

- (1) Tada M, Kirihara K, Mizutani S, Uka T, Kunii N, Koshiyama D, Fujioka M, Usui K, Nagai T, Araki T, Kasai K. Mismatch negativity (MMN) as a tool for translational investigations into early psychosis: A review. *Int J Psychophysiol.* in press. (2019).
- (2) Koshiyama D, Kirihara K, Tada M, Nagai T, Fujioka M, Usui K, Koike S, Suga M, Araki T, Hashimoto K, Kasai K. Gamma-band auditory steady-state response is associated with plasma levels of d-serine in schizophrenia: An exploratory study. *Schizophr Res.* 208:467-469. (2019).
- (3) 多田真理子、切原賢治、越山太輔、藤岡真生、小池進介、荒木剛、笠井清登. 統合失調症早期段階の自発ガンマ活動と聴覚誘発ガンマオシレーションの変化. (2017). 第39回日本生物学的精神医学会 (札幌)
- (4) 多田真理子、小池進介、笠井清登. 今後の多施設共同研究における早期精神病の評価・診断のあり方. (2018). 第22回日本精神保健・予防学会 (東京)