Title	精神疾患の中枢・末梢における興奮/抑制不均衡の解明
Sub Title	Excitatory/inhibitory imbalance in the central and peripheral systems of mental illness
Author	中島, 振一郎(Nakajima, Shinichiro)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2019
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2018.)
JaLC DOI	
Abstract	治療抵抗性統合失調症患者では、治療反応性統合失調症で認められる線条体でのドパミン生成能 が健常者と差がないことが報告されており、治療抵抗性統合失調症は従来のドパミン仮説では説 明できない。一方、グルタミン酸仮説は治療抵抗性統合失調症の病態を説明する仮説として有力 である。グルタミン酸仮説は陰性症状(表出や意欲の低下)や認知機能障害も説明する可能性が あり、ドパミン仮説より包括的な仮説とされている。近年、プロトン核磁気共鳴スペクトロスコ ピー(1H-MRS)という核磁気共鳴イメージング(MRI)技術の発展により脳内グルタミン酸を測 定することが可能になり、治療抵抗性統合失調症患者では前帯状回でのグルタミン酸濃度が高い ことが報告されている。しかし、これまでにクロザピン抵抗性(=超治療抵抗性)統合失調症患 者における脳内グルタミン酸濃度を検討した研究はなかった。
	我々は、クロザピン抵抗性統合失調症患者、クロザピン反応性統合失調症患者、非クロザピン抗 精神病薬反応性統合失調症患者、健常者を年齢と性別をマッチングし、計100名を研究に組入れた 。プロトン核磁気共鳴スペクトロスコピーを使用し前帯状回と尾状核でのグルタミン酸濃度を測 定した。(1)前帯状回でのグルタミン酸濃度がクロザピン抵抗性統合失調症患者で健常者より高 く、3患者群間では有意な差がないこと、(2)尾状核のグルタミン酸濃度は4群間では有意な差が ないこと、を明らかにした。本研究の結果は治療抵抗性統合失調症におけるグルタミン酸系の機 能障害に新たな知見を加えた
	BACKGROUND: In terms of antipsychotic treatment response, patients with schizophrenia can be classified into three groups: 1) treatment resistant to both non-clozapine (non-CLZ) antipsychotics and CLZ (ultra-treatment- resistant schizophrenia [URS]), 2) treatment resistant to non-CLZ antipsychotics but CLZ-responsive schizophrenia [non-URS]), and 3) responsive to first-line antipsychotics (non-treatment-resistant schizophrenia). This study aimed to compare glutamatergic neurometabolite levels among these three patient groups and healthy control subjects using proton magnetic resonance spectroscopy.
	METHODS: Glutamate and glutamate1glutamine levels were assessed in the caudate, the dorsal anterior cingulate cortex (dACC), and the dorsolateral prefrontal cortex using 3T proton magnetic resonance spectroscopy (point- resolved spectroscopy, echo time = 35 ms). Glutamatergic neurometabolite levels were compared between the groups. RESULTS: A total of 100 participants were included, consisting of 26 patients with URS, 27 patients with non-URS, 21 patients with non-treatment-resistant schizophrenia, and 26 healthy control subjects. Group differences were detected in ACC glutamate1glutamine levels (F3,96 = 2.93 , p = .038); patients with URS showed higher dACC glutamate1glutamine levels than healthy control subjects (p = .038). There were no group differences in the caudate or dorsolateral
	prefrontal cortex. CONCLUSIONS: Taken together with previous studies that demonstrated higher ACC glutamate levels in patients with treatment-resistant schizophrenia, this study suggests that higher levels of ACC glutamatergic metabolites may be among the shared biological characteristics of treatment resistance to antipsychotics, including CLZ.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000006-20180422

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって 保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2018年度 学事振興資金(共同研究)研究成果実績報告書

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	助教(有期•医学部)			
	氏名	中島 振一郎	氏名(英語)	Shinichiro Nakajima	──補助額	800 ↑ F	τH
		研	究課題(日本詞	吾)			
精神疾患の中枢	図・末梢におけ	る興奮/抑制不均衡の解明					
		砖	研究課題(英訳)			
Excitatory/Inhib	itory Imbalanc	e in the central and periphera	l systems of me	ental illness			
			研究組織				
氏	名 Name		所属・学科・	職名 Affiliation, department, an	nd position		
中島振一郎(Sł	ninichiro Nakaj						
野田賀大(Yosh		精神神経科、特任講	師				
杉浦悠毅 (Yuki	-		医化学、講師				
三村將(Masaru	ı Mimura)	精神神経科、教授					
<u></u>		1. 孑 では、治療反応性統合失調症	研究成果実績の		4 318 mby 1 57 - 57		
技術の発展によ 高いことが報告 検討した研究は 我々は、クロザ 常者を年齢と性 グルタミン酸濃 に は有意な差がな	い脳内グルタジ されている。し なかった。 ピン抵抗性統名 別をマッチンク 度を測定した。 こいこと、(2)尾	れている。近年、プロトン核磁 ミン酸を測定することが可能に かし、これまでにクロザピン抵 合失調症患者、クロザピン反応 し、計 100 名を研究に組入れ (1)前帯状回でのグルタミン酸 状核のグルタミン酸濃度は 4 ミン酸系の機能障害に新たな	こなり、治療抵抗 抗性(=超治療 にた。プロトン核 濃度がクロザビ 群間では有意な	に性統合失調症患者では前帯 抵抗性)統合失調症患者にお 患者、非クロザピン抗精神病 蒸気共鳴スペクトロスコピーを ペン抵抗性統合失調症患者で	秋回でのグル・ 合ける脳内グル 薬反応性統合ダ 使用し前帯状間 健常者より高く	タミン酸濃度 タミン酸濃度 調症患者、 こと尾状核間 、3 患者群間	がを 健ので
		2.研究	成果実績の概要	要(英訳)			
treatment resist treatment resist antipsychotics (these three pati METHODS: Glut the dorsolateral ms). Glutamater RESULTS: A to non-treatment- glutamate1gluta control subjects CONCLUSIONS resistant schizo	tant to both r tant to non-t (non-treatmen ent groups and amate and glu prefrontal con gic neurometa tal of 100 part resistant sch mine levels (F s ($p = .038$). Th : Taken toget phrenia, this s	antipsychotic treatment respon- clozapine (non-CLZ) antip CLZ antipsychotics but CLZ t-resistant schizophrenia). The d healthy control subjects usin tamate1glutamine levels were rtex using 3T proton magnetic bolite levels were compared b cicipants were included, consist nizophrenia, and 26 health 3,96 = 2.93, p = .038); patient ere were no group differences her with previous studies tha tudy suggests that higher lev esistance to antipsychotics, in	psychotics and c-responsive so is study aimed asporten magne assessed in the c resonance sp etween the grous sting of 26 patient so with URS sho is in the caudate t demonstrated els of ACC glut	CLZ (ultra-treatment- resis shizophrenia [non-URS]), and to compare glutamatergic etic resonance spectroscopy. e caudate, the dorsal anterior ectroscopy (point- resolved ups. ents with URS, 27 patients w ubjects. Group differences wed higher dACC glutamate or dorsolateral prefrontal co higher ACC glutamate level	tant schizophro d 3) responsiv neurometabolito r cingulate corto spectroscopy, o ith non-URS, 2 were detec Iglutamine leve rtex. s in patients w	enia [URS]), re to first-li e levels amo ex (dACC), a echo time = 1 patients w sted in AC Is than healt rith treatmer	2) ine ong ind 35 rith CC thy nt-
			研究課題に関す				_
発表者 (著者・i	·氏名 溝演者)	発表課題名 (著書名・演題)			学術誌 (著書発行年)	発行年月 月・講演年月	— 月)
Iwata Y, Naka first), Plitman E F, Kim J, Sha Chavez S, D	jima S (co– E, Caravaggio h P, Mar W, le Luca V, emington G,		abolite Biologio Ultra		2018 Sep 26.		