

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	<p>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。</p> <p>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</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 ($F_{3,96} = 2.93, p = .038$); 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.</p> <p>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.</p>
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.

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	助教(有期・医学部)	補助額	800	千円
	氏名	中島 振一郎	氏名(英語)	Shinichiro Nakajima			
研究課題(日本語)							
精神疾患の中核・末梢における興奮/抑制不均衡の解明							
研究課題(英訳)							
Excitatory/Inhibitory Imbalance in the central and peripheral systems of mental illness							
研究組織							
氏名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position					
中島振一郎 (Shinichiro Nakajima)		精神神経科、助教					
野田賀大 (Yoshihiro Noda)		精神神経科、特任講師					
杉浦悠毅 (Yuki Sugiura)		医化学、講師					
三村将 (Masaru Mimura)		精神神経科、教授					
1. 研究成果実績の概要							
<p>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ー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ー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、ドー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。</p> <p>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</p>							
2. 研究成果実績の概要(英訳)							
<p>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.</p> <p>METHODS: Glutamate and glutamine 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.</p> <p>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 glutamate/glutamine levels ($F_{3,96} = 2.93, p = .038$); patients with URS showed higher dACC glutamate/glutamine levels than healthy control subjects ($p = .038$). There were no group differences in the caudate or dorsolateral prefrontal cortex.</p> <p>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.</p>							
3. 本研究課題に関する発表							
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)				
Iwata Y, Nakajima S (co-first), Plitman E, Caravaggio F, Kim J, Shah P, Mar W, Chavez S, De Luca V, Mimura M, Remington G, Gerretsen P, Graff-Guerrero A.	Glutamatergic Neurometabolite Levels in Patients with Ultra Treatment-Resistant Schizophrenia: a Cross-sectional 3T Proton MRS study.	Biological Psychiatry.	2018 Sep 26.				