

## 論文の内容の要旨

論文題目 統合失調症の早期段階におけるミスマッチ陰性電位と  
グルタミン酸系アミノ酸の血漿濃度の検討

氏 名 永井 達哉

### 【背景】

統合失調症は陽性症状、陰性症状、認知機能障害を特徴とする精神疾患である。10代後半から30代に発症することが多く、約7割が慢性的経過を辿る負担の大きい疾患である。

長年に渡りその病態生理は不明のままであったが、1960年代に、統合失調症が脳内のドパミン過剰の結果生じるとするドパミン仮説が提唱された。しかし、ドパミン仮説で説明できるのは陽性症状の一部のみで、陰性症状と認知機能障害を説明することはできなかった。1980年代にグルタミン酸仮説が提唱された。これは *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) 受容体拮抗薬であるフェンサイクリジンやケタミンが、統合失調症に類似した陽性症状だけでなく陰性症状と認知機能障害も惹起するという知見に基づいていた。グルタミン酸仮説に基づき、統合失調症におけるグルタミン酸系アミノ酸の末梢血濃度が研究されてきた。メタ解析によれば、統合失調症群は健常群に比し、グルタミン酸の末梢血濃度が有意に高く、グルタミン酸神経伝達の異常を反映すると考えられる。

統合失調症の脳機能の研究には複数の方法があるが、その1つに事象関連電位 (ERP) がある。ERP とは、外的あるいは内的な事象 (知覚、認知、思考など) に時間的に関連して生じる脳の一過性の電位変動であり、脳波によって計測される。ミスマッチ陰性電位

(MMN) は ERP の1つであり、統合失調症の研究分野で重要な位置を占める。MMN は NMDA 受容体拮抗薬の投与で振幅が低下するため、NMDA 受容体機能を反映すると考えられている。MMN 振幅の低下は統合失調症の生物学的指標において最も多く報告されている所見の1つである。先行研究からは、duration MMN (dMMN) と frequency MMN (fMMN) は異なる性質を持つことが示唆される。また、P3a は MMN 成分の後に続く陽性波であり、P3a 振幅の低下は統合失調症において大きなエフェクトサイズを有する。MMN と異なり、統合失調症における duration P3a (dP3a) と frequency (fP3a) の性質の違いは明らかでなく、dP3a と fP3a を同時に測定した報告はない。

近年は、統合失調症の早期発見、早期援助および治療が予後を改善することから、早期段階を対象とした研究が注目されている。MMN に関しては、早期段階においても振幅の低下が繰り返し報告されている。さらに、精神病ハイリスク群において、MMN 振幅が小さいほど、後に精神病状態に移行しやすいことがわかってきた。一方、早期段階を対象としたグルタミン酸系アミノ酸の末梢血濃度の研究はわずかである。

本研究の第1部として、統合失調症の早期段階において dMMN/dP3a と fMMN/fP3a を

同時測定することにした。これらの ERP の性質を明らかにすることは、より良い予後のための早期援助において MMN と P3a を利用するための重要なステップである。

本研究の第 2 部として、統合失調症におけるグルタミン酸系神経伝達の異常の有力な生物学的指標として MMN をさらに確立するために、MMN とグルタミン酸系アミノ酸の血漿濃度について調べることにした。

## 【方法】

研究第 1 部および第 2 部ともに東京大学医学部附属病院の倫理委員会の承認を得て行った (No. 629-8, 2094-7, 2226-4)。第 1 部は、初発統合失調症患者 (FES; first-episode schizophrenia) 20 名、精神病ハイリスク者 (UHR; ultra-high risk) 21 名、健常者 (HC; healthy control) 22 名が参加した。第 2 部は、初回エピソード精神病患者 (FEP; first-episode psychosis) 19 名、UHR 21 名、健常者 16 名が参加した。全ての被験者にインフォームド・コンセントを行い、同意書を得た。

脳波課題として、dMMN/dP3a と fMMN/fP3a を測定した。前者の誘発には、2000 回の音刺激によるオッドボール課題を用いた。2000 回中、90%が標準刺激 (1000 Hz, 50 ms) で 10%が逸脱刺激 (1000 Hz, 100 ms) で、両者がランダムな順に呈示された。後者の誘発にも、2000 回の音刺激によるオッドボール課題を用いた。2000 回中、90%が標準刺激 (1000 Hz, 50 ms) で 10%が逸脱刺激 (1200 Hz, 50 ms) で、両者がランダムな順に呈示された。脳波データは 64-channel Geodesic EEG System を用いて得た。データの解析には EEGLAB を用いた。

グルタミン酸系アミノ酸としてグルタミン酸、グルタミン、グリシン、D-セリン、L-セリンの血中濃度を HPLC (column-switching high performance liquid chromatography) システムを用いて測定した。食物中のアミノ酸の影響を最小化するために、空腹時採血を行った。

## 【結果】

第 1 部では、HC と比し FES と UHR において dMMN 振幅 ( $p = 0.04$ ,  $p = 0.001$ )、dP3a 振幅 ( $p = 0.000$ ,  $p = 0.007$ )、fP3a 振幅 ( $p = 0.000$ ,  $p = 0.002$ ) が有意に低下していたが、fMMN 振幅は 3 群間で有意差はなかった ( $p = 0.07$ )。

第 2 部では、dMMN 振幅は FEP、UHR、HC の 3 群間で有意差があった ( $p = 0.003$ )。事後検定によると、FEP は HC より有意に小さく ( $p = 0.004$ )、UHR は HC より有意に小さかった ( $p = 0.019$ )。FEP と UHR の間に有意差はなかった ( $p = 1.00$ )。fMMN 振幅は 3 群間で有意差を認めたが ( $p = 0.04$ )、多重比較を考慮した事後検定では有意差を認めなかった。グルタミン酸の血漿濃度は 3 群間で有意差があった ( $p = 0.005$ )。事後検定によると、FEP が HC よりも有意に高かった ( $p = 0.001$ )。UHR と HC では有意な傾向であった ( $p = 0.09$ )。FEP と UHR では有意差はなかった ( $p = 0.53$ )。

グルタミン、グリシン、D-セリン、L-セリンの血漿濃度は 3 群間で有意差がなかった (それぞれ  $p = 0.377$ ,  $p = 0.150$ ,  $p = 0.24$ ,  $p = 0.34$ )。

FEP と HC において、dMMN 振幅と血漿グルタミン酸濃度が有意な正の相関を示した（それぞれ  $r_s = 0.55, p = 0.03$ ;  $r_s = 0.52, p = 0.02$ ）。すなわち、dMMN 振幅が小さいほど血漿グルタミン酸濃度が高かった。

#### 【考察】

本研究第 1 部は、統合失調症の早期段階において dMMN/dP3a と fMMN/fP3a を同時測定した最初の報告である。先行研究と同様に、dMMN 振幅は HC よりも FES と UHR で有意に低下していた。本結果は、統合失調症の早期段階において dMMN が脆弱性の指標となるという仮説を支持する。fMMN 振幅は 3 群間に有意差はなかった。fMMN 振幅は統合失調症の発症数年後に振幅が低下していく。本結果はこのことに矛盾なく、fMMN が進行性脳病態を反映することが示唆された。P3a 振幅については、FES と UHR において dP3a 振幅と fP3a 振幅の有意な低下を報告した。本結果から、dP3a と fP3a は統合失調症の早期段階の生物学的指標として同じような性質を有することが示唆された。

本研究第 2 部では、FEP と UHR の dMMN 振幅は HC よりも有意に小さく、fMMN は 3 群間に有意差がなかった。これらの結果は、複数の先行研究と同様であった。

本研究では、血漿グルタミン酸濃度は FEP が HC よりも有意に高かった。この結果は、統合失調症患者群における末梢血グルタミン酸濃度が健常群よりも有意に高いというメタ解析に矛盾しない。UHR と HC では血漿グルタミン酸濃度に有意差はなかった。筆者らの知る限り、精神病ハイリスク群における末梢血グルタミン酸濃度の報告は本研究が初めてである。本結果からは、統合失調症を発症する前には血漿グルタミン酸濃度の上昇が明らかではないことが示された。以上の結果は、統合失調症を発症する頃にグルタミン酸系神経伝達に異常が生じることを示唆するものである。

本研究では、グルタミン、グリシン、D-セリン、L-セリンの血漿濃度は 3 群間で有意差がなかった。メタ解析によると、グリシン、D-セリン、L-セリンの末梢血濃度は統合失調症群と健常群で有意差がなく、本研究の結果も同様である。メタ解析の統合失調症はほとんどが慢性期の患者群であるが、本研究の結果は統合失調症の早期段階においても同様の傾向を示した。なお、筆者らの知る限り、精神病ハイリスク群におけるグルタミン、グリシン、D-セリン、L-セリンの末梢血濃度の報告は本研究が初めてである。

本研究では、FEP と HC において、dMMN 振幅が小さいほど血漿グルタミン酸濃度が高いという有意な相関があった。UHR では、そのような相関はなかった。筆者らの知る限り、精神病性障害における MMN 振幅と末梢血グルタミン酸濃度の相関の報告は本研究が初めてである。NMDA 受容体拮抗薬は MMN 振幅を低下させることが繰り返し報告されている。統合失調症における血漿グルタミン酸濃度の上昇の機構は明らかになっていないが、NMDA 受容体拮抗薬をラットに投与すると前頭前皮質のグルタミン酸濃度が上昇することや、グルタミン酸の末梢血濃度は脳脊髄液濃度と有意に相関することから、NMDA 受容体

機能の低下が末梢血グルタミン酸濃度の上昇に関わっていることが示唆される。したがって、FEPにおけるNMDA受容体機能の低下が、dMMN振幅の低下と血漿グルタミン酸濃度の上昇をもたらした可能性がある。HCにおいても、dMMN振幅と血漿グルタミン酸濃度に有意な相関があることから、この相関自体はdMMN振幅と血漿グルタミン酸濃度の生理的な関係も示しているのかもしれない。一方、UHRではこのような相関がなかった。UHRでは、dMMN振幅の有意な低下はあるが、血漿グルタミン酸濃度の有意な上昇はなかった。UHRではグルタミン酸血中濃度が上昇していないにもかかわらずMMN振幅が低下していたこと、MMNの発生にはグルタミン酸以外にも神経伝達物質の関与が示唆されていることなどから、UHRのMMN振幅低下の背景にはグルタミン酸神経伝達以外の分子メカニズムが関与しているのかもしれない。

#### 【結論】

本研究第1部では、FESとUHRにおいてdMMN振幅、dP3a振幅、fP3a振幅は低下するが、fMMN振幅は低下しないことを示した。本結果は、dMMNとfMMNが異なる性質を有し、MMNとP3aも異なる成分であることを示唆した。MMNとP3aのエフェクトサイズからは、統合失調症の早期段階においてはP3aのほうがMMNよりもより感度が高いかもしれない。統合失調症の早期段階において、dMMNはfMMNよりも感度が高く、dP3aとfP3aは同等の感度であることが示唆された。

本研究第2部の結果として、FEPはHCに比し、有意なMMN振幅の低下、有意な血漿グルタミン酸濃度の上昇を認めた。そして、dMMN振幅が小さいほど血漿グルタミン酸濃度が高いという有意な相関を報告した最初の研究である。

MMNは、初発期を含む統合失調症におけるグルタミン酸系神経伝達異常の有力な生物学的指標となり得る。