

# 東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Analyses of N methyl D aspartate receptor related metabolites in the serum of antipsychotic naïve individuals with at risk mental state
別タイトル	抗精神病薬未服薬の発症危険状態におけるN methyl D aspartate 受容体関連代謝物の解析
作成者（著者）	田形, 弘実
公開者	東邦大学
発行日	2020.03.15
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：桂川修一 / タイトル：Analyses of N methyl D aspartate receptor related metabolites in the serum of antipsychotic naïve individuals with at risk mental state / 著者：Hiromi Tagata, Naohisa Tsujino, Mayu Onozato, Takahiro Nemoto, Takeshi Fukushima, Masafumi Mizuno / 掲載誌：Toho Journal of Medicine / 巻号・発行年等：In Press
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第947号
学位記番号	甲第652号
学位授与年月日	2020.03.15
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	<a href="https://mylibrary.toho.u.ac.jp/webopac/TD41858538">https://mylibrary.toho.u.ac.jp/webopac/TD41858538</a>

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

田形弘実より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 652 号

学位申請者 : 田 形 弘 実

学位論文 : Analyses of *N*-methyl-D-aspartate receptor-related metabolites in the serum of antipsychotic-naïve individuals with at-risk mental state

(抗精神病薬未服薬の発症危険状態における  
*N*-methyl-D-aspartate 受容体関連代謝物の解析)

著 者 : Hiromi Tagata, Naohisa Tsujino, Mayu Onozato, Takahiro Nemoto, Takeshi Fukushima, Masafumi Mizuno

公表誌 : Toho Journal of Medicine DOI: 10.14994/tohojmed.2019-026

論文内容の要旨 :

統合失調症は深刻かつ慢性的な精神病の一つであり、機能低下も引き起こしうる。予後を改善するにはQOL、社会機能、認知機能と相関する精神病未治療期間を短縮することが重要である。さらに発症する前の段階である前駆期を精神病発症危険状態 (ARMS ; At Risk Mental State) として同定し介入することで予後の改善だけでなく、発症自体も予防していくことが報告されている。しかしながら ARMS が高率に精神病に移行する一方で、全ての ARMS が発症に至るわけではない。症状だけで発症を予測することは困難であり、妥当なバイオマーカーの確立が求められる。バイオマーカーの確立には統合失調症の病態生理の解明も必要である。*N*-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体の機能不全は陽性症状だけでなく陰性症状や認知機能低下に関与する可能性があることから、統合失調症における病態生理の有力な仮説の一つである。実際、統合失調症の末梢血において NMDA 受容体の agonist, co-agonist の濃度異常が複数報告されている。本研究では抗精神病薬未服薬の ARMS および初発エピソード精神病 (FEP ; First Episode Psychosis) の血清中 NMDA 受容体関連代謝物濃度を定量し、健常対照群 (HC ; Health Control) と比較検討した。

抗精神病薬未服薬の微弱な陽性症状 (APS; Attenuated Psychotic Syndrome) 28 名、FEP 13 名および健常対照; HC 41 名を対象とした。本研究では生物学的多様性を最小化するために ARMS の中で最多の APS を対象とした。NMDA 受容体関連代謝物であ

るグルタミン酸(Glu)、システイン (Cys) 、 $\gamma$ グルタミルシステイン ( $\gamma$ -GluCys) 、グリシン (Gly) 、グルタチオン(GSH)、D-セリン、L-セリンの血清中生体分子濃度を high-performance liquid chromatography with fluorescence detection または a liquid chromatography with tandem mass spectrometry-based method で定量し、群間比較を行った。また APS 群において NMDA 受容体関連代謝物の血清中生体分子濃度と臨床症状との相関性を解析した。尚、本研究は本学医学部倫理委員会及び薬学部生命倫理委員会の承認を得た。

APS 群において GSH、D-セリンは HC 群に比較し有意に低かった。一方で Glu は HC 群に比較し APS 群で有意に高値だった。さらに GSH においては AFEP 群でも HC 群より有意に低値だった。また、APS 群の NMDA 受容体関連代謝物濃度と臨床症状に相関は認めなかった。

GSH の低下から APS や FEP の時点から NMDA 受容体機能不全が起こっている可能性が示唆された。しかし、Glu は APS 群では HC 群より有意に増加していなかったが、FEP 群と HC 群では有意差を認めなかった。GSH は Glu の代謝物であり、Glu の高値は NMDA 受容体機能不全を代償するための変化であり、APS 群と FEP 群を分ける要因である可能性が考えられた。また、D-セリンの低下は統合失調症でも報告が多い。統合失調症では D-セリンの分解酵素である D-amino acid oxidase (DAO) の活性上昇が報告されており、APS でも同様に DAO の活性上昇を認めている可能性が示唆された。

本研究では触れるべき限界を持つ。一つ目はサンプル数が比較的少ないことである。しかし抗精神病薬未服薬の APS または FEP のデータを収集することは困難であり、本研究のデータは貴重であると思われた。二つ目は末梢血が脳内の状態を反映するかである。いくつかの代謝物に関しては末梢血と脳内レベルとの相関を認めている。三つ目には月経周期や食事習慣など血中代謝物に影響を与える要因について考慮されていないことである。また四つ目には NMDA 受容体機能不全が疾患特異的であるかが検討されていないことが挙げられる。最後に性差が挙げられる。過去の研究では性差がないことも報告されているが、サンプル数が少なく十分な検討がされているとは言えない。

本研究では APS においても NMDA 受容体関連代謝物の異常を認めることが示された。今後、バイオマーカーとして確立していくには多施設での研究や、縦断的に本研究で特定された NMDA 受容体関連代謝物と発症の経過にいたった APS 群との関連を検討する必要がある。

## 1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 652 号	氏 名	田 形 弘 実
学位審査担当者	主 査	桂 川 修 一
	副 査	杉 山 篤
	副 査	西 脇 祐 司
	副 査	佐 藤 二 美
	副 査	船 戸 弘 正

### 学位論文の審査結果の要旨 :

精神病は未だその病態生理学的メカニズムは不明とされているが、精神病発症危険状態(ARMS: At Risk Mental State)の診断基準はその予防的アプローチとして提唱されている。ARMS から精神病への移行を特定する信頼度の高い生物学的指標が喫緊に求められている。N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体の作動異常が統合失調症を有する患者の血清の中にみられると報告されたことから、申請者らはARMS の個体におけるこれら代謝産物のレベルを調査し、これらが臨床症状と相関するかを調査した。グルタミン酸(Glu)、システイン(Cys)、グリシン(Gly)、 $\gamma$ -グルタミルシステイン( $\gamma$ -GluCys)、グルタチオン(GSH)、D-セリン、L-セリンの血清中の濃度を、ARMS のうちの抗精神病薬未服薬で微弱な陽性症状を有する患者(APS: Attenuated Psychotic syndrome) 28名と初発エピソード精神病(FEP: First Episode psychosis) の13名、および健康対照群41名(HC: Healthy Control)と比較した。血清代謝産物の濃度は高速液体クロマトグラフィーによる蛍光検出法か液体クロマトグラフィーのタンデム質量分析計を用いて定量した。ARMS 個体での臨床症状と血清中の代謝産物の濃度との相関も検討した。結果: APS群においてGSH、D-セリンはHC群に比して有意に低かった。一方で、GluはHC群に比べAPS群で有意に高値だった。さらにFEP群でもGSHはHC群より有意に低かった。APS 個体の臨床スコアはNMDA 受容体に関連する血清レベルとの相関は認められなかった。考察: GluはAPSで上昇し、FEPでは有意差を認めないのは、GSHの低下の代償が考えられること、D-セリンの低値は統合失調症と同様にD-アミノ酸オキシダーゼ(DAO) 活性上昇がある可能性がある点を挙げた。結論: 本研究からNMDA 受容体に関連する代謝産物の濃度の異常はAPS 個体においてすでに発生していることが示唆された。

学位審査会は2020年1月27日、西脇、佐藤、船戸、桂川の4名の出席と杉山1名の書面審査により開催された。はじめに申請者がARMS の概念を説明し、続いてNMDA 受容体機能不全の仮説について説明し、その生物学的指標を発見する意義を解説した。その後本研究の目的と方法を説明し、得られた結果とその意味するところを考察した。審査委員からは、血中代謝産物の変動は病態の「結果」と「原因」のいずれを反映しているか、血清濃度はどの程度中枢内濃度を反映するのか、食事が病態に影響する可能性について、性別と年齢は代謝産物の濃度に影響しないか、交絡因子について、APSをどのように発見するのか、APSの時期による結果の違いの可能性、NMDA 受容体に関連する代謝産物の局在性について、D-セリンの重要性と大脳以外に発現する臓器はどこか、APSの診断基準およびその移行過程と発病との関連について、統合失調症ではGSHとD-セリンはどのように臨床症状と相関しているのか、ARMSにおけるNMDA 受容体に対する免疫学的機序の関与についてといった様々な質問がなされたが、申請者はすべての質問に丁寧に回答した。質疑応答の中で、申請者がARMS およびNMDA 受容体に関連する代謝物質に関して深い知識を有することが確認できた。本研究はARMSの早期介入に寄与する生物学的指標を探索した新規性のある有意義な研究であり、学位授与に値するものと審査委員全員が判断した。