

## 統合失調症における DAAO 阻害とグルタミン酸

岩田祐輔

山梨大学 医学部 精神神経医学講座

### 【研究の背景】

統合失調症の薬物療法の中心はドパミン受容体遮断薬だが、30%の患者はこれらの薬剤に反応しない。ドパミン受容体遮断薬に治療反応を示す統合失調症患者は線条体ドパミン生成能が高いことが報告されている一方、治療抵抗性統合失調症患者では線条体ドパミン生成能が健常人と差がないこと、前帯状回 (ACC) でのグルタミン酸濃度が高いことが報告されており、治療抵抗例ではドパミンではなくグルタミン酸神経伝達異常が主たる病態の中心である可能性が示唆されている。

現在まで NMDA 受容体機能低下仮説に基づき、様々な NMDA 受容体グリシン調節部位アゴニストの効果が検討されてきた。なかでも D-セリンはグリシンに比較し、より強いグリシン調節部位アゴニスト作用があり、精神病ハイリスク患者の陰性症状を改善することが報告されている。しかし、D-セリンは中枢移行性が低く高用量での投与が必要であるが、高用量では腎臓への毒性が懸念される。一方、D-アミノ酸オキシダーゼ (D-amino acid oxidase: DAAO) 阻害作用を持つ安息香酸ナトリウムは中枢神経内での bioavailability が高くより安全に中枢神経内の D-セリン濃度を上昇させると考えられる。

近年、低用量での安息香酸ナトリウム (1~2g/d) の治療抵抗性統合失調症患者、クロザピン抵抗性統合失調症患者の精神症状・認知機能障害への効果が報告されている (Lane et al., 2013; Lin et al., 2018)。仮定される作用機序は、①DAAO を阻害し、D-セリン濃度を上昇させ、グリシン調節部位を介した NMDA 受容体機能の増強作用 (図 1①) に加えて、②活性酸素 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) の減少作用が挙げられる (図 1②)。しかし、脳内 ACC でのグルタミン酸濃度や、抗酸化物質であり Redox 部位を介して NMDA 受容体機能を増強するグルタチオン濃度への影響については検討されていない。つまり、精神症状や認知機能障害の改善の報告があるものの、その詳細な作用機序については不明である。加えて、どのような生物学的特徴を持つ患者がこれらの薬剤に反応を示すかについても不明である。

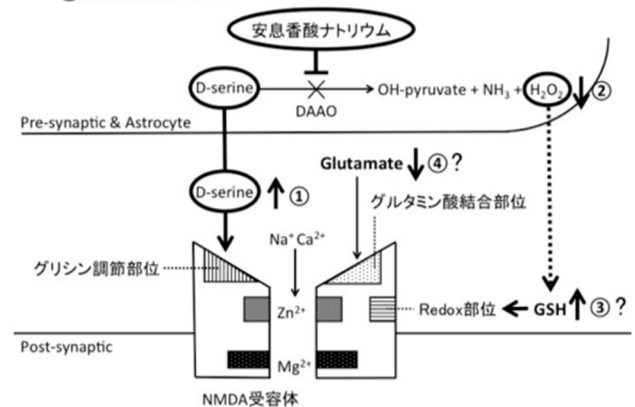
### 【目 的】

本臨床研究の目的は DAAO 阻害薬である安息香酸ナトリウムが治療抵抗性統合失調症患者の脳内グルタミン酸系神経伝達物質に与える影響について検討すること、安息香酸ナトリウムにより症状が改善する患者の生物学的特徴について明らかにすることである。安息香酸ナトリウムが統合失調症患者の精神症状・認知機能障害を改善することが報告されているが、そのグルタミン酸系神経伝達への影響は不明である。本臨床研究は安息香酸ナトリウムの ACC でのグルタミン酸濃度とグルタチオン濃度への影響について検討し、症状が改善する患者の脳内グルタミン酸系神経伝達物質濃度を明らかにすることである。

### 【方 法】

本研究は前向き介入オープン試験である。本研究の目的は過去に SZ への精神症状・認知機能への効果が報告された安息香酸ナトリウムの ACC での Glu、GSH 濃度への影響を検討することである。

図1 安息香酸ナトリウムはD-アミノ酸分解酵素 (DAAO) を阻害し  
①D-セリン濃度を上昇させ、NMDA受容体シグナルを増強  
②活性酸素を減少



対象:山梨大学医学部附属病院、山梨県立北病院へ外来通院している治療抵抗性 SZ で、6 週以上抗精神病薬の変更が無い被験者を対象とする。目標症例数は、初発 SZ 患者で抗精神病薬治療による Glu 濃度の変化を報告した論文に基づき 25 名とする(効果量 1.5、検出 80%、有意水準 0.05、脱落 10%)。

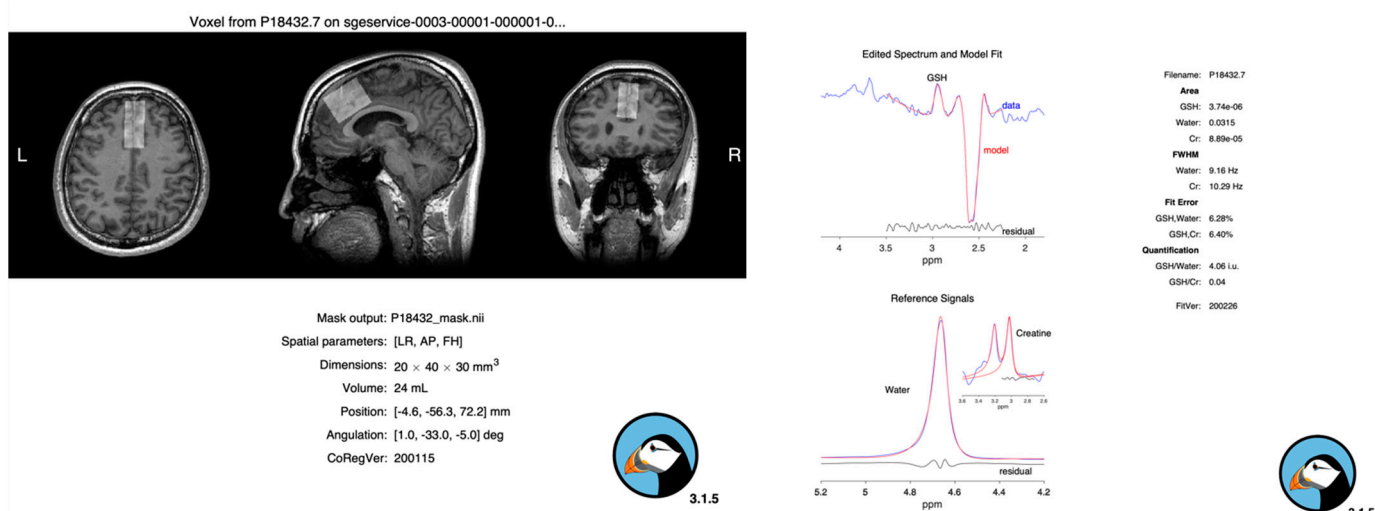
介入:安息香酸ナトリウム(2g/d)を投与し、6 週間観察する。向精神薬の種類、用量、投与回数については、研究期間中変えない。

評価:基準時点で被験者は 1H-MRS 撮影と精神症状評価(PANSS)・認知機能検査(CANTAB)を行う。2 週間毎に副作用についての評価を行う。6 週時に再び 1H-MRS 撮影と精神症状、認知機能の評価する。

## 【結 果】

本研究は特定臨床研究として倫理委員会を通過した(jRCTs031200050)。現在、山梨大学医学部附属病院、山梨県立北病院にて患者リクルートを行っている。

Glu 系神経伝達物質の測定は 1H-MRS を使用する。Glu は PRESS 法(TE=35, TR=2000)を使用し、ボクセルは ACC に 7.5mL(2.5×1.5×2.0 cm<sup>3</sup>)で配置し、GSH は HERMES 法(TE=80, TR=2000)を使用し、ボクセルは ACC に 24mL(2.0×4.0×3.0 cm<sup>3</sup>)で配置する。解析は LCmodel と GANNET を使用する。山梨大学において新たに GSH 測定のための HERMES 撮像プロトコルを導入した。健常人における試験撮像では Glu、GSH 共に良好な質の撮像データが得られた。



## 【考 察】

生体内における 1H-MRS による GSH の測定は、Glu などと比較し脳内濃度が低いため(Glu に対して 1/5~1/10 程度) Editing pulse を使用した特殊な撮像方法が必要である。本研究の開始にあたっては GE 本社の技術者である Ralph Noeske 博士に協力を得ることにより、本邦で初めて Hadamard Encoding and Reconstruction of Mega-Edited Spectroscopy (HERMES)を導入した。撮像データの解析パイプラインを整え、解析に耐えうる質のデータが得られている。

患者リクルートに関しては山梨大学附属病院に加え、山梨県立北病院の患者も対象とすることとした。治療抵抗例であり組み入れが困難な群ではあるが、カルテ調査によるプレスクリーニングも完了しており今後はスムーズな患者組み入れが期待される。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

NMDA 受容体グリシン調節部位アゴニストの精神症状・認知機能への効果が検討されてきた。今までに SZ 患者において 1H-MRS を用いてこれら薬剤の前帯状回での Glu 系神経伝達物質への影響を検討した研究はない。本研究は D アミノ酸分解酵素阻害薬の前帯状回における Glu 系神経伝達物質と症状への影響を検討することにより、安息香酸ナトリウムの作用機序がより明らかになる。

【参考・引用文献】

- Lane, H. Y., Lin, C. H., Green, M. F., Helleman, G., Huang, C. C., Chen, P. W., . . . Tsai, G. E. (2013). Add-on treatment of benzoate for schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of D-amino acid oxidase inhibitor. *JAMA Psychiatry*, 70(12), 1267-1275. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.2159
- Lin, C. H., Lin, C. H., Chang, Y. C., Huang, Y. J., Chen, P. W., Yang, H. T., & Lane, H. Y. (2018). Sodium Benzoate, a D-Amino Acid Oxidase Inhibitor, Added to Clozapine for the Treatment of Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Biol Psychiatry*, 84(6), 422-432. doi:10.1016/j.biopsych.2017.12.006
- Howes, O. D., McCutcheon, R., Agid, O., de Bartolomeis, A., van Beveren, N. J., Birnbaum, M. L., . . . Correll, C. U. (2017). Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry*, 174(3), 216-229. doi:10.1176/appi.ajp.2016.16050503