

# AMPA 受容体標識プローブと脳磁図を用いた統合失調症のマルチモーダル研究

平野羊嗣

宮崎大学医学部 臨床神経科学講座 精神医学分野

## 【研究の背景】

幻覚や妄想、認知機能障害を呈する統合失調症患者において、知覚や認知機能と関連するニューラルオシレーション(特にガンマ帯域)の異常が繰り返し報告されており、その異常にはグルタミン酸などの興奮性神経伝達系の関与が示唆されている。ニューラルオシレーションの詳細な検索は、興奮性と抑制性ニューロンの所謂 E/I バランス障害を背景とした、統合失調症の本質的な病態解明に繋がる可能性が高いと言われている<sup>1,2)</sup>。特に興奮性ニューロンに関しては、興奮性グルタミン酸受容体である AMPA 受容体の異常が統合失調症の死後脳研究で報告されている<sup>3)</sup>。さらに、AMPA 受容体拮抗薬で健常者のニューラルオシレーションが変化する報告<sup>4)</sup>もあるが、ヒト生体内で直接 AMPA 受容体とガンマオシレーションの関連を調べた研究はない。本施設共同研究では、新規開発された AMPA 受容体を標識する PET 用トレーサー ( $[^{11}\text{C}]\text{K-2}$ )<sup>5)</sup> を用いて、AMPA 型グルタミン酸受容体の密度を計測するとともに、脳波を用いて統合失調症のニューラルオシレーション異常の責任領域を特定し、最終的には両者を統合解析し、(AMPA 受容体とニューラルオシレーション異常を主体とした)バイオタイプを同定する。これにより、本疾患の E/I バランス障害を背景とした病態基盤を明らかにし、統合失調症の病態解明の新たなブレークスルーが期待できる。

## 【目 的】

本施設共同研究では、新規開発された AMPA 受容体を標識する PET 用トレーサー ( $[^{11}\text{C}]\text{K-2}$ )<sup>5)</sup> を用いて、AMPA 型グルタミン酸受容体の密度を計測するとともに、脳波を用いて統合失調症のニューラルオシレーション異常の責任領域を特定し、最終的には両者を統合解析し、(AMPA 受容体とニューラルオシレーション異常を主体とした)バイオタイプを同定する。

## 【方 法】

- ① 実験①では、統合失調症患者 42 名と健常者 70 名において、新規開発された AMPA 受容体を標識する PET 用トレーサー ( $[^{11}\text{C}]\text{K-2}$ )<sup>5)</sup> を用いて、全脳における AMPA 型グルタミン酸受容体の密度を計測し、詳細に比較検討(群間比較/症状との相関解析)した。
- ② 実験②では、実験①の被験者の中から、統合失調症患者 15 名と健常者 14 名において、連続 click 音刺激時の、聴性定常反応 (ASSR) と自発反応を脳波で記録し、実験①で得られた結果と統合解析した。

## 【結 果】

- ① 健常者に比べ統合失調症患者では、ACC(前帯状皮質)および隣接する前頭皮質を含む前頭脳領域、ならびに前島皮質や被殻を含む側頭脳領域において、健常者と比較して  $[^{11}\text{C}]\text{K-2}$  PET の AMPA 受容体密度が有意に低いことが明らかになった ( $p < 0.05$ , FDR 補正)。さらに、健常者に比べ統合失調症患者では、 $[^{11}\text{C}]\text{K-2}$  PET の AMPA 受容体密度が、後頭葉、被殻、上側頭葉、小脳において高いことがわかった ( $p < 0.05$ , FDR 補正)。症状との相関に関しては、前部帯状回膝前部・膝下部において、陽性症状および陰性症状と AMPA 受容体密度間に負の相関が認められた。

なお、この結果は、Molecular Psychiatry<sup>6)</sup>に掲載済である。

- ② 74 領域から抽出した<sup>[14C]</sup>K-2 PET の AMPA 受容体密度と、脳波で測定した各領域・各周波数帯域(計 30 個)の relative power の両者を PLSC (Partial-Least Square Correlation)を用いて関連解析したところ、AMPA 受容体密度と相関する周波数帯域は、脳波で特定したサブタイプ 1 (  $\delta$ ,  $\theta$  パワー亢進,  $\beta$  パワー低下)の脳波異常パターンと一致することがわかった。

## 【考 察】

本研究において、従来から統合失調症の脳機能異常の部位として指摘されてきた、ACC や前頭皮質、上側頭葉といった領域において、AMPA 受容体の(密度)異常が同定された<sup>6)</sup>。さらに、それらの AMPA 受容体密度と相関するニューラルオシレーション異常パターンを示すバイオタイプ(生物学的なサブタイプ)が明らかとなった。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究により、統合失調症において、AMPA 受容体とニューラルオシレーション異常を主体としたバイオタイプが存在することが明らかとなった。今後は本結果をもとに、多施設研究を行い、大きなデータサンプルを用いて検証を進め、最終的には AMPA 受容体とニューラルオシレーション異常(を有するバイオタイプ)を軸にした、早期診断や早期介入、新規治療法開発を目指す。

## 【参考・引用文献】

1. Hirano Y, Oribe N, Kanba S, Onitsuka T, Nestor PG, Spencer KM. Spontaneous Gamma Activity in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72: 813-821.
2. Hirano Y, Uhlhaas PJ. Current findings and perspectives on aberrant neural oscillations in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2021; 75: 358-368.
3. Yonezawa K, Tani H, Nakajima S, et al. AMPA receptors in schizophrenia: A systematic review of postmortem studies on receptor subunit expression and binding. *Schizophr Res*. 2022; 243: 98-109.
4. Routley BC, Singh KD, Hamandi K, Muthukumaraswamy SD. The effects of AMPA receptor blockade on resting magnetoencephalography recordings. *J Psychopharmacol*. 2017; 31: 1527-1536.
5. Miyazaki T, Nakajima W, Hatano M, et al. Visualization of AMPA receptors in living human brain with positron emission tomography. *Nat Med*. 2020; 26: 281-288.
6. Hatano M, Nakajima W, Tani H, Uchida H, Miyazaki T, Arisawa T, Takada Y, Tsugawa S, Sano A, Nakano K, Eiro T, Abe H, Suda A, Asami T, Hishimoto A, Nagai N, Koizumi T, Nakajima S, Kurokawa S, Ohtani Y, Takahashi K, Kikuchi Y, Yatomi T, Honda S, Jinzaki M, Hirano Y, Mitoma R, Tamura S, Baba S, Togao O, Kosaka H, Okazawa H, Kimura Y, Mimura M, Takahashi T. Characterization of patients with major psychiatric disorders with AMPA receptor positron emission tomography. *Mol Psychiatry*. 2024. Epub ahead of print. PMID: 39406998.