

**セロトニン5-HT_{1A}受容体アゴニストbuspironeの統合失調症患者の認知機能への効果：
プラセボを対照とした無作為二重盲検法による検討**
Effect of buspirone, a serotonin_{1A} partial agonist, on cognitive function in schizophrenia:
A randomized, double-blind, placebo-controlled study

住吉太幹^{1,2,3}, Sohee Park⁴, Karu Jayathilake², Ajanta Roy²,
Aygun Ertugrul², Herbert Y. Meltzer²

1. 富山大学大学院医学系研究部 神経精神医学講座
2. ヴァンダービルト大学医学部 精神科
3. CREST (JST)
4. ヴァンダービルト大学心理学部

Schizophrenia Research 95 (2007) 158-168

【緒言】

言語記憶、注意、遂行機能、言語流暢性などの認知機能領域は統合失調症で1-2 SD程度低下しており、その治療は患者の社会機能・長期予後の向上に重要である。われわれは過去に、統合失調症患者死後脳におけるセロトニン5-HT_{1A}受容体密度の変化などに注目し、同受容体部分作動薬タンドスピロンを用いた認知機能障害の治療に関する臨床研究を行った。すなわち、第一世代(定型)抗精神病薬服用中の統合失調症患者にタンドスピロンの上乘せ投与(増強療法)を行い、言語記憶、記憶の組織化、遂行機能などの主要な認知機能領域が改善することを見出した¹⁾。以上の知見は国内外での創薬の動きにつながり、これまで bifeprunox など5-HT_{1A}受容体作動作用を有する新規抗精神病薬が開発されている²⁾。今回われわれは、タンドスピロンと同じ azapirone 誘導体で、海外で広く用いられている5-HT_{1A}受容体部分作動薬 buspirone の統合失調症患者の認知機能に対する効果を、米国との国際共同研究により検討した。

【方法・結果】

本研究はヴァンダービルト大学および関連機関の倫理委員会による承認を受け、すべての被験者から文書による同意を得て行われた。対象は DSM-IV-TR の統合失調症の診断基準を満たす患者 73 名で、一定量の第二世代抗精神病薬(SGA)単剤治療を3ヵ月以上受けている者とした。これらの患者を buspirone 30 mg/day の上乘せ投与群あるいはプラセボ投与群に無作為に割り付け、MATRICS Consensus Cognitive Battery に準じた包括的神経心理バッテリーによる主要な認知機能領域の測定および精神病症状の評価を、ベースライン、6週間後、3ヵ月後および6ヵ月後に施行した。結果として、buspirone を用いた増強療法はプラセボ投与と比較して、Digit Symbol Substitution Test で測定される注意・情報処理機能および陽性症状等の改善に有利であることが示された。

【考察】

SGA の認知機能改善効果に関与するとされる前頭前野でのドーパミン遊離促進作用が、5-HT_{1A}受容体ノックアウトマウスでは生じないことや、SGA が5-HT_{1A}受容体刺激を介した神経保護作用を有することなどが明らかにされつつある。また、統合失調症モデル動物であるフェンサイクリジン投与マウスに見られる学習記憶の障害が、5-HT_{1A}受容体作動薬であるアリピペラゾールやペロスピロンにより改善され、その効果が5-HT_{1A}受容体拮抗薬前投与により消失することが最近見出されている^{3,4)}。

Buspirone を用いた今回の研究結果は、統合失調症の認知機能障害改善における 5-HT_{1A} 受容体作動薬の有用性⁵⁾を支持するものである。今後、以上のような基礎研究と臨床研究のクロストーク (translational research) のさらなる活性化により、精神疾患の診療の向上に資する創薬研究が促進されることが期待される。

(本研究は、スタンレー財団、NARSAD、先進医薬研究振興財団などの援助を受けて行われた。)

【参考文献】

- 1) Sumiyoshi, T., et al. Am J Psychiatry, 158: 1722, 2001.
- 2) Newman-Tancredi, A., et al. Curr Opin Investig Drugs, 8:539, 2007.
- 3) Hagiwara, H., et al. Eur Neuropsychopharmacol, 18: 448, 2008.
- 4) Nagai, T., et al. Psychopharmacology, (in press).
- 5) Sumiyoshi, T., et al. Am J Psychiatry, 161: 1505, 2004.

[BACK](#)