Oxytocin system dysfunction in patients with treatment-resistant schizophrenia: Alterations of blood oxytocin levels and effect of a genetic variant OXTR

仲田 祐介[1]、金原 信久[1,2]、木村 敦史[1]、新津 富央[1]、小松 英樹[1]、小田 靖典[1]、中村 美和子[1]、石川 雅智[1]、長谷川 直[1,3]、鎌田 雄[1]、山内 厚史[4]、稲積 和彦[1]、木村 大[1,5]、仕子 優樹[6]、川﨑 洋平[6]、伊豫 雅臣[1,2]

1 千葉大学大学院医学研究院精神医学
2 千葉大学社会精神保健教育研究センター
3 千葉大学医学部附属病院緩和ケアセンター
4 千葉ろうさい病院
5 学而会木村病院
6 千葉大学医学部附属病院臨床試験部生物統計室

[Journal of Psychiatric Research 2021, 30; 138: 219-227]

【背景】
治療抵抗性統合失調症（TRS）は、抗精神病薬による治療効果が乏しい者を指し、統合失調症患者の中で 30%程度の患者が該当するとされる。陽性症状の他、陰性症状や神経・社会認知機能障害なども顕著である。TRS は非治療抵抗性統合失調症とは臨床経過も病態も異なることが指摘されている。
統合失調症と自閉症スペクトラム障害（Autism Spectrum Disorder : ASD）において、症候学的な類似性や生物学的背景の重複性が近年注目されている。我々を含む幾つかの研究によって、特に TRS 患者は高い自閉症的特性や顕著な社会認知機能障害などの特性から、非治療抵抗性統合失調症患者よりも ASD 患者と相同性が高い可能性がある。
ASD の病態にはオキシトシン（OT）が関与していることが明らかとなっており、その病態と OT 系システムとの相関性に加え、OT による治療アプローチの有効性も数多く報告されている。
そこで我々は統合失調症の中でも、特に TRS 患者に焦点を当て、OT 系システムの病態への関与を検討した。
【方法】
TRS 患者 30 名、寛解統合失調症患者 28 名、ASD 患者 28 名の 3 群につき、①MATRICS Consensus Cognitive Battery Japanese Version（MCCB-J）、誤信念課題を施行し、神経・社会認知機能を評価した。②血清 OT 濃度の測定（ELISA で測定）、および③OT 受容体遺伝子（*OXTR*）をシーケンスし、一塩基多型を同定した。これらの結果と Positive and Negative Syndrome Scale（PANSS）による症状評価も含めて、それらの関連を明らかとすることで、TRS 患者における OT 系異常の関与を検証した。
なお、本研究は千葉大学医学部倫理審査委員会の承認のもと、適切な形式で被験者の同意を得て行われた。
【結果】
①TRS 患者では寛解患者・ASD 患者に比して神経・社会認知機能障害が重篤であった。 ②血清 OT 濃度については、3 群間で有意差は認められなかったが、TRS 群で、血清 OT 濃度と誤信念課題に有意な正の相関を認めた。また、統合失調症患者全体の OT 濃度と PANSS 陽性・陰性症状に負の相関を認めた。③*OXTR* のイントロン上の一塩基多型 rs53576 において、統合失調症患者全体で、G アレル保有者は有意に社会認知機能（MCCB-J に含まれる Mayer-Salovey-Caruso emotional intelligence test および誤信念課題）が不良であった。他の一塩基多型では、臨床評価尺度との相関性は認められなかった。
【考察】
本研究は、TRS 患者と ASD 患者の相同性を OT 系システムの観点から検証した初めての報告である。
血清 OT 濃度と統合失調症患者の陽性・陰性症状の重症度との間に相関性があり、さらに血清 OT 濃度は TRS 群では社会認知機能障害の重症度と相関性を認めた。この結果は統合失調症患者の重篤な社会認知機能障害や臨床症状に OT が関係している可能性を示唆している。さらにこの所見が、*OXTR* の遺伝子学的脆弱性（rs53576）と関連していることが示唆された。rs53576 は健常者でも認知機能に影響を与えることが先行研究で知られており、今回統合失調症患者でも示される結果となった。
これらの結果からは OT 系システム障害が統合失調症患者の社会認知機能の障害を介して治療抵抗性に関与していることが考えられた。