

令和 4 年 5 月 23 日現在

機関番号：15201

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K19516

研究課題名(和文)「骨髄移植が統合失調症の究極的根治療法となるか？」を解明する

研究課題名(英文) Investigation of bone marrow transplantation for curative treatment of schizophrenia.

研究代表者

宮岡 剛 (Miyooka, Tsuyoshi)

島根大学・医学部・客員研究員

研究者番号：50284047

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,800,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、近年、免疫異常を伴う統合失調症が存在すること、その免疫異常を正常化する治療法、とりわけ骨髄移植後に根治に至った治療抵抗性統合失調症の症例を世界で初めて報告した。今回の研究では、我々がすでに確立した治療抵抗性統合失調症モデル動物(Gunnラット)を用いて、ラットにおける骨髄移植の手技を確立することができた。また、Gunnラットに健常ラットの骨髄を移植することにより、その行動異常が改善する傾向がみられた。移植時期や行動測定時期等の更なる検討、移植した骨髄細胞がどこに生着し、今回のGunnラットの行動異常の改善傾向にどのように影響したかを検討することで病態解明につながると思われる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現代における統合失調症の治療戦略の一つとしての薬物療法は、あくまでも症状の緩和を目指したものである。我々は、今後の統合失調症の治療戦略は「完全な根治」を目指すべきだと考え、その治療戦略の中でも「脳内免疫異常の正常化」がもっとも重要な戦略であることを発見し国際的に高い評価を得た。本研究では「骨髄移植を統合失調症治療に応用する」という、これまでに報告のない極めて新規的発想にもとづく研究課題を行った。これにより「免疫正常化作用」を有する化学物質ならび統合失調症の根治療法を探索することへの重要性が高まり、学術的にも社会的にも意義深い研究であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We reported that there is schizophrenia (immunologic impairment-related schizophrenia) to come from immunologic impairment breaks out and the case that schizophrenia cured radically after bone marrow transplantation in a schizophrenia patient ahead of the world. As for immunologic impairment-related schizophrenia, it is expected schizophrenia that basic treatment is enabled by the immune system normalization.

In this study, we established the bone marrow transplant technique using Gunn rat which we established before as schizophrenia animal model. We transplanted normal rats bone marrow to Gunn rats, we could see the tendency of the improvement the Gunn rat's abnormal behaviour. Further re-examination of the timing of transplantation and behavioural measurements, as well as the location of the transplanted bone marrow cells and how they affected the tendency of the Gunn rats to improve their behavioural abnormalities, led to the clarification of the pathophysiology of the disease.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 骨髄移植

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は人口の約 0.8% が発症する極めて重篤な精神神経疾患であるが、未だ病態生理が明らかになっておらず、根本的な治療法も存在しない。

近年我々は、統合失調症患者のうち 30~40% の患者に免疫障害があるという症例報告に基づき、免疫障害と統合失調症との関連に注目してきた。以下に我々の主要な統合失調症と免疫障害に関する研究成果の一部を示す。

- 1) 塩酸ミノサイクリンが抗精神病薬作用を有することを臨床的に実証
- 2) 塩酸ミノサイクリンは脳内免疫異常を正常化することを発見
- 3) 抑肝散が脳内免疫異常を正常化することを発見
- 4) 電気痙攣療法の有効性は、脳内免疫異常の正常化によることを実証
- 5) 統合失調症の免疫障害にもとづくバイオマーカーの開発に成功

上記成果は国際的に極めて高い評価を得た。その結果「脳内免疫正常化」というコンセプトのもとでの統合失調症治療法開発が急がれるに至った。昨今の統合失調症治療薬の創薬分野において、「免疫正常化作用」を有する化学物質の探索の国際競争は極めて熾烈なものとなった。このような状況において、我々は「骨髄移植により完治した統合失調症」という極めて重要な世界初の報告を行った。これは、急性白血病を合併した統合失調症患者が、骨髄移植後完治し、社会的活躍の達成を勝ち得たというこれまでにない画期的な症例報告である。本報告を強力な根拠として「骨髄移植が統合失調症の究極的根治療法となるか？」との研究課題を立案するに至った。

2. 研究の目的

重篤な精神疾患のひとつである統合失調症の根治療法は未だない。近年、我々は免疫異常を伴う統合失調症が存在すること、及びその免疫異常を正常化する治療法を報告した。とりわけ骨髄移植後に根治に至った治療抵抗性統合失調症の症例報告は世界初の報告であり (Miyaoka et al., *Frontiers in Psychiatry* 2017)、国際的に高い評価を得た。そこで本研究では「骨髄移植が統合失調症の究極的根治療法となるか？」を徹底解明することを目的とした。

3. 研究の方法

我々がすでに確立した統合失調症モデル動物 (Gunn ラット) と対照群の Wistar ラットにそれぞれ骨髄移植を行い、オープンフィールドテストとプレパルス・インヒビション (PPI) テストを行って行動学的変化を比較した。また、血液および脳を採取し、生化学検査および免疫組織学的染色による観察を行った。本研究は、島根大学医学部動物実験専門委員会の承認を得て実施した。(承認日: 2020 年 1 月 17 日、承認番号: IZ2-26)

具体的には、8 週齢の Wistar ラットあるいは Gunn ラットの大腿骨から骨髄細胞を採取し、全身に 12Gy の放射線照射を行った 5 週齢のラットに 4×10^7 個の骨髄細胞を尾静脈より移植した。オープンフィールドテストの結果が、放射線照射および骨髄細胞移植を行っていない同週齢のコントロールラットと同等となる時期を至適時期として決定し、移植後 5 週後の 10 週齢時にオープンフィールドテスト、翌週 11 週齢時に PPI テストを行った。

4. 研究成果

予備実験として、対照群である Wistar ラットを用いて、放射線を照射したラットと放射線照射後骨髄移植を行ったラットの体重および白血球の変化を観察した。その結果、骨髄移植群において移植約 2 週間後には体重および白血球の増加がみられ、移植した骨髄が生着したと考えられる。

(図 1, 2)

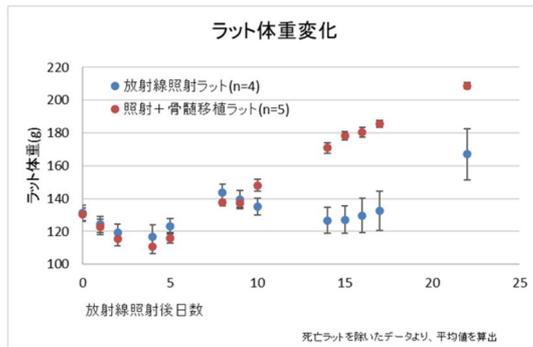


図 1

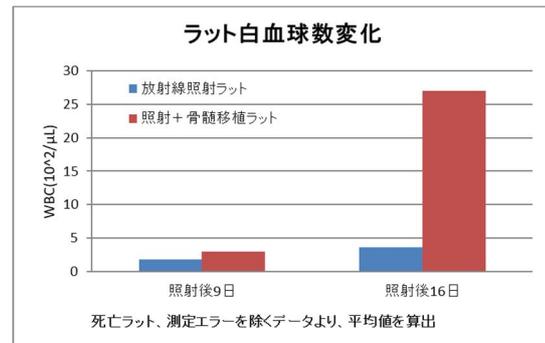


図 2

本実験では、Gunn ラットと Wistar ラットを用い、それぞれに放射線による前処置を行った後、Wistar ラットの骨髄を移植した群、Gunn ラットの骨髄を移植した群、それぞれの対照群として放射線照射ならびに移植を行っていない未処置群の 6 群にわけて実験をおこなった。WC : Wistar ラットコントロール群 (未処置)、GC : Gunn ラットコントロール群、W+W : Wistar ラットに Wistar ラット骨髄を移植した群、W+G : Wistar ラットに Gunn ラット骨髄を移植した群、G+W : Gunn ラットに Wistar ラット骨髄を移植した群、G+G : Gunn ラットに Gunn ラット骨髄を移植した群)

その結果、Gunn ラットに Wistar ラットの骨髄を移植した群 (G+W) においては、その活動量 (オープンフィールドテスト) が改善する傾向がみられた。(図 3, 4) PPI テストにおいては 80 dB でのみ改善傾向がみられた。(図 5, 6)

オープンフィールドテスト

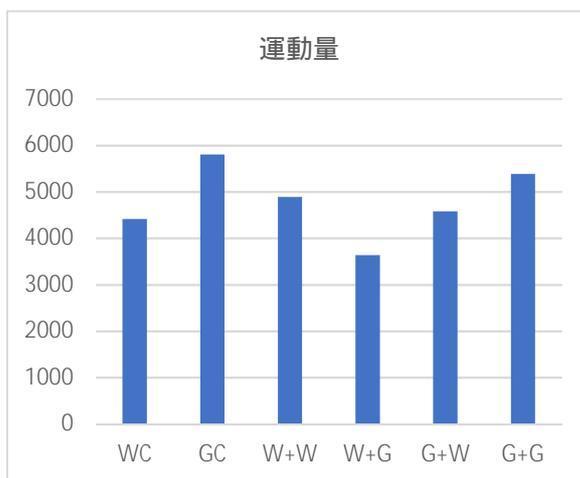


図 3

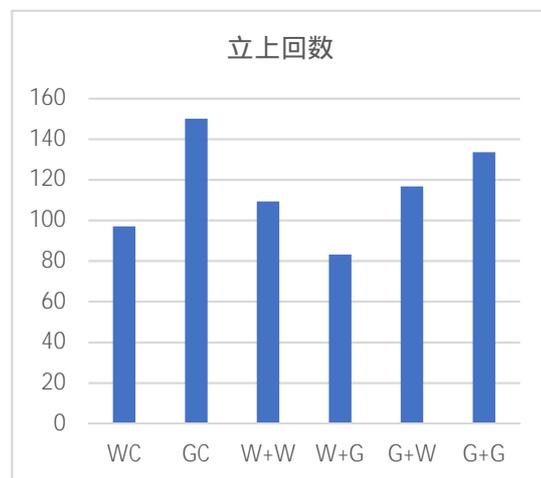


図 4

PPI テスト

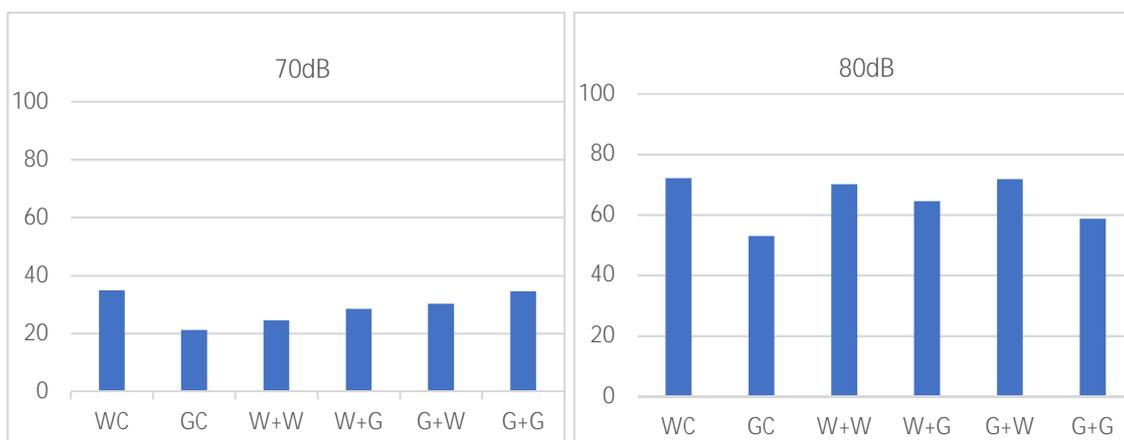


図 5

図 6

今回の研究により、ラットにおける骨髄移植の手技を確立することができた。Gunn ラットに健常 Wistar ラットの骨髄を移植をすることにより、その行動異常が改善する傾向がみられたものの、Wistar ラットに Wistar ラットの骨髄を移植した場合でも行動量の増加傾向がみられた。オープンフィールドテストの行動量が放射線照射および骨髄細胞移植を行っていない同週齢のコントロールラットと同等となる時期を至適時期と決定して行動測定を行ったが、コントロール群と比較して、体重差も大きく、移植時期や移植後の行動測定の時期ならびに前処理の放射線量においてはさらなる検討が必要である。また、移植した骨髄細胞がどこに生着し、今回の Gunn ラットの行動異常の改善傾向にどのように影響したかを検討することで更なる病態解明につながると考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Miura Shoko, Tsuchie Keiko, Fukushima Michiyo, Arauchi Ryosuke, Tsumori Toshiko, Otsuki Koji, Hayashida Maiko, Hashioka Sadayuki, Wake Rei, Miyaoka Tsuyoshi, Inagaki Masatoshi, Oh-Nishi Arata	4. 巻 91
2. 論文標題 Normalizing hyperactivity of the Gunn rat with bilirubin-induced neurological disorders via ketanserin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Research	6. 最初と最後の頁 556 ~ 564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41390-021-01446-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hayashida Maiko, Hashioka Sadayuki, Hayashida Kenji, Miura Shoko, Tsuchie Keiko, Araki Tomoko, Izuhara Muneto, Kanayama Misako, Otsuki Koji, Nagahama Michiharu, Jaya Muhammad Alim, Arauchi Ryosuke, Wake Rei, Oh-Nishi Arata, Horiguchi Jun, Miyaoka Tsuyoshi, Inagaki Masatoshi, Morita Eishin	4. 巻 19
2. 論文標題 Low Serum Levels of Fibroblast Growth Factor 2 in Gunn Rats: A Hyperbilirubinemia Animal Model of Schizophrenic Symptoms	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 CNS & Neurological Disorders - Drug Targets	6. 最初と最後の頁 503 ~ 508
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1871527319999200729153907	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hayashida M, Miyaoka T, Tsuchie K, Araki T, Izuhara M, Miura S, Kanayama M, Ohtsuki K, Nagahama M, Azis I A, Abdullah R A, Jaya M A, Arauchi R, Hashioka S, Wake R, Tsumori T, Horiguchi J, Oh-Nishi A, Inagaki M	4. 巻 5
2. 論文標題 Parvalbumin-positive GABAergic interneurons deficit in the hippocampus in Gunn rats: A possible hyperbilirubinemia-induced animal model of schizophrenia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e02037 ~ e02037
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2019.e02037	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 宮岡 剛	4. 巻 4942
2. 論文標題 【精神疾患と神経炎症の関係】 統合失調症と神経炎症(解説/特集)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本医事新報	6. 最初と最後の頁 35-39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 大西新, 三浦章子, 土江景子, 福島美千代, 荒内亮輔, 中山裕子, 津森登志子, 稲垣正俊, 宮岡剛
2. 発表標題 高ビリルビン血症と精神神経疾患; モデル動物の知見から
3. 学会等名 第60回中国・四国精神神経学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Arata Oh-Nishi, Shoko Miura, Keiko Tsuchie, Ryosuke Arauchi, Tsuyoshi Miyaoka, Masatoshi Inagaki
2. 発表標題 A molecular mechanism of hyperactivity in animal model of congenital hyperbilirubinemia.
3. 学会等名 第59回日本先天異常学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三浦 章子, 土江 景子, 荒内 亮輔, 宮岡 剛, 稲垣 正俊, 大西 新
2. 発表標題 先天性高ビリルビン血症モデルラットの前頭葉における セロトニン伝達障害
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会 (NEURO 2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土江 景子, 津森 登志子, 三浦 章子, 荒内 亮輔, 宮岡 剛, 稲垣 正俊, 大西 新
2. 発表標題 先天性高ビリルビン血症は前部帯状回皮質におけるドーパミン伝達異常を引き起こす
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会 (NEURO 2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮岡剛
2. 発表標題 統合失調症の層別化と根治療法の創出を目指した研究
3. 学会等名 第3回黒潮カンファレンス
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮岡剛, 和氣玲, 橋岡禎征, 林田麻衣子, 大西新, 伊豆原宗人, 土江景子, 荒木智子, 荒内亮介, 堀口淳
2. 発表標題 治療抵抗性統合失調症に対する治療としての骨髄移植の可能性.
3. 学会等名 第114回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tsuyoshi Miyaoka
2. 発表標題 Bone marrow transplantation may cure schizophrenia.
3. 学会等名 WFSBP Asia Pacific Regional Congress of Biological Psychiatry (WFSBP 2018 KOBE). (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>1.宮岡剛: When cancer meets schizophrenia. The New York Times. 9月29日, 2018</p> <p>2.宮岡剛: He Got Schizophrenia. He Got Cancer. And Then He Got Cured. The New York Times (WEB版). 9月29日, 2018</p>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	津森 登志子 (Tsumori Toshiko) (30217377)	県立広島大学・保健福祉学部(三原キャンパス)・教授 (25406)	
研究分担者	井上 顕 (Inoue Ken) (40469036)	高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・教授 (16401)	
研究分担者	和氣 玲 (Wake Rei) (60609262)	島根大学・学術研究院人間科学系・准教授 (15201)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	土江 景子 (Tsuchie Keiko)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関