

平成 22 年 5 月 31 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間： 2007 ~ 2009

課題番号： 19591360

研究課題名（和文）中枢神経炎症調整薬としての非定型抗精神病薬の役割に関する研究

研究課題名（英文）

The study on the roles of atypical antipsychotics as neuroimmunomodulators in the CNS

研究代表者 門司 晃

(MONJI AKIRA)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：00294942

研究成果の概要：(和文)

最近の統合失調症薬物療法の中心となっているのは、非定型抗精神病薬である。近年急速に伸展した脳神経画像研究によって、統合失調症に関しても、脳の特定部位の萎縮が薬物治療開始前から存在することや、病態の進行に伴う萎縮の拡大が指摘されている。統合失調症における脳萎縮の原因は不明であるが、代表的な神経変性疾患であるアルツハイマ - 病のように中枢神経における、中枢神経系の炎症機転が関与している可能性がある。実際に、抗精神病薬に抗炎症薬を付加することによって、統合失調症の治療効果が増強されたという報告も知られている。中枢神経系の炎症の機序には脳内マクロファ - ジであるミクログリアが深く関わっている。ミクログリア活性化に対する非定型抗精神病薬の影響を検査することによって、統合失調症の発症や再燃の、中枢神経系の炎症を通じたメカニズムを探り、統合失調症の根本的治療法への道筋を明らかにすることをその目的として研究を行った。今回の実験結果より、非定型抗精神病薬（アリピプラゾ - ル、クエチアピン、ペロスピロン）は LPS や IFN- $\gamma$  によって活性化されたミクログリア由来のフリ - ラジカル（nitric oxide）や炎症性サイトカイン（TNF- $\alpha$ ）の産生を有意に抑制すること、及びその抑制機構には細胞内カルシウムイオン濃度調整が関与していることが示された。ミクログリア活性化は統合失調症脳内の器質性変化をもたらし、病態の慢性化・不可逆性化に関与する可能性があるとされている。従って、これらの薬剤は急性精神病状態の治療のみでなく、統合失調症の慢性化・不可逆性をも抑制し、陰性症状の発現や認知機能障害予防に効果がある可能性が示された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1500000	450000	1950000
2008年度	1000000	300000	1300000
2009年度	700000	210000	910000
年度			
年度			
総計	3200000	960000	4160000

研究分野：内科系臨床医学

科研費の分科・細目：精神神経科学

キーワード：非定型抗精神病薬、炎症、ミクログリア、統合失調症

## 科学研究費補助金研究成果報告書

## 1. 研究開始当初の背景

最近の統合失調症薬物療法の中心となっているのは、非定型抗精神病薬である。近年急速に伸展した脳神経画像研究によって、統合失調症に関しても、脳の特定部位の萎縮が薬物治療開始前から存在することや、病態の進行に伴う萎縮の拡大が指摘されている。統合失調症における脳萎縮の原因は不明であるが、代表的な神経変性疾患であるアルツハイマー病のように中枢神経における、中枢神経系の炎症機転が関与している可能性がある。実際に、抗精神病薬に抗炎症薬を付加することによって、統合失調症の治療効果が増強されたという報告も知られている。中枢神経系の炎症の機序には脳内マクロファージであるミクログリアが深く関わっていることが知られている。

## 2. 研究の目的

今年度は、ミクログリア活性化に対する非定型抗精神病薬の影響を検査することによって、統合失調症の発症や再燃の、中枢神経系の炎症を通じたメカニズムを探り、統合失調症の根本的治療法への道筋を明らかにすることをその目的として研究を行った。

## 3. 研究の方法

抗精神病薬の前処置により、ミクログリアの活性化がどのような影響を受けるかを *in vitro* の系で検索した。

## 4. 研究成果

今回の実験結果より、非定型抗精神病薬（アリピプラゾール、クエチアピン、ペロスピロン）は LPS や IFN- $\gamma$  によって活性化されたミクログリア由来のフリーラジカル（nitric oxide）や炎症性サイトカイン（TNF- $\alpha$ ）の産生を有意に抑制すること、及びその抑制機構には細胞内カルシウムイオン濃度調整が関与していることが示された。更に、抗精神病作用を有する可能性が指摘されている、BDNF 及び minocycline に対して同様の実験を行って、上記の非定型抗精神病薬と同様の機序で nitric oxide や炎症性サイトカインの産生を抑制することを証明した。ミクログリア活性化は統合失調症脳内の器質性変化をもたらし、病態の慢性化・不可逆性化に関与する可能性があるとして示されている。従って、これらの薬剤は急性精神病状態の治療のみでなく、統合失調症の慢性化・不可逆性をも抑制し、陰性症状の発現や認知機能障害予防に効果がある可能性が示された。

## 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 9 件)

1. Hashioka S, Han Y-H, Fujii S, Kato T, Monji A, Utumi H, Sawada M, Nakanishi H, Kanba

S: Phospholipids modulate superoxide and nitric oxide production by lipopolysaccharide and phorbol 12-myristate-13-acetate-activated microglia. *Neurochemistry International*, 50(3):499-506, 2007

2. Hashioka S, Han Y-H, Fujii S, Kato T, Monji A, Utumi H, Sawada M, Nakanishi H, Kanba S: Phosphatidylserine and phosphatidylcholine-containing liposomes inhibit amyloid- $\beta$  and interferon- $\gamma$ -induced microglial activation. *Free Radical Biology and Medicine*, 42(7):945-954, 2007

3. Kato T, Monji A, Hashioka S, Kanba S: Risperidone inhibits interferon- $\gamma$ -induced microglial activation *in vitro*. *Schizophrenia Research*, 92(1-3):108-115, 2007

4. Hashioka S, Klegeris A, Monji A, Kato T, Sawada M, Mc Geer ML, Kanba S: Antidepressants inhibit interferon- $\gamma$ -induced microglial production of IL-6 and nitric oxide. *Experimental Neurology*, 206(1):33-42, 2007

5. Bian Q, Kato T, Monji A, Hashioka S, Mizoguchi Y, Horikawa H, Kanba S: The effect of atypical antipsychotics, perospirone, ziprasidone and quetiapine on microglial activation induced by interferon- $\gamma$ . *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry* 32:427-48, 2008

6. Kato T, Mizoguchi Y, Monji A, Horikawa H, Suzuki S, Seki Y, Iwaki T, Hashioka S, Kanba S: Inhibitory Effects of Aripiprazole on Interferon- $\gamma$ -Induced Microglial Activation via Intracellular Ca<sup>2+</sup> Regulation *In Vitro*. *Journal of Neurochemistry*, 106(2): 815-825, 2008

7. Monji A, Kato T, Kanba S: Cytokines and schizophrenia-microglial hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 63: 257-65, 2009

8. Hashioka S, McGeer PL, Monji A and Kanba S: Anti-Inflammatory Effects of Antidepressants: Possibilities for Preventives Against Alzheimer's Disease. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, 9(1): 12-19, 2009

9. Mizoguchi Y, Monji A, Kato T, Seki Y, Horikawa H, Iwaki T, Gotoh L, Kanba S: Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) induces sustained elevation of intracellular Ca<sup>2+</sup> in rodent microglia. *Journal of Immunology*, 183(12): 7778-86, 2009

〔学会発表〕(計 13 件)

1. 門司 晃: 「活性化ミクログリアに対する向精神薬の影響」第 27 回リチウム研究会 平成 19 年 4 月 21 日 経団連会館国

際会議場 東京

2 . 加藤 隆弘、門司 晃、溝口義人、堀川英喜、ベン・セン、橋岡慎征、神庭重信: 「統合失調症におけるミクログリアの役割 -

非定型抗精神病薬の脳保護作用に関して - 」 日本生物学的精神医学会・神経薬理合同大会 平成19年7月11日 札幌

3 . 堀川 英喜、門司 晃、加藤隆弘、溝口義人、堀川英喜、ベン・セン、橋岡慎征、神庭重信: 「マイクログリアの一酸化窒素・サイトカイン産生に対する非定型抗精神病薬の効果」 日本生物学的精神医学会・神経薬理合同大会 平成19年7月11日札幌

4 . Kato T, Monji A, Mizoguchi Y, Bian Q, Horikawa H, Hashioka S, Kanba S: Are Antipsychotics “FIRE EXTINGUISHER” in the Brain?-The Effect of Antipsychotics on Microglial Activation induced by interferon- $\gamma$  in vitro-. The XIV World Congress of Psychiatry, 2008.9.21, Prague, Czech Republic

5 . Kato T, Monji A, Horikawa H, Mizoguchi Y, Hashioka S, Kanba S: Are Antipsychotics “FIRE EXTINGUISHER” in the Brain?-The Effect of Antipsychotics on Microglial Activation induced by interferon- $\gamma$  in vitro-. PRCP 2008. 2008.10.31, Toshi Center Hotel, Tokyo

6 . Mizoguchi Y, Monji A, Kato T, Horikawa H, Hashioka S, Kanba S: Possible Roles of BDNF-induced Microglial Intracellular  $Ca^{2+}$  Elevation in the Pathophysiology of Psychiatric Disorders. The XIV World Congress of Psychiatry, 2008.9.21, Prague, Czech Republic

7. Monji A : 9<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry Symposium S-72: Recent advances of psychoneuroimmunology of psychiatric

disorders, Anti-inflammatory effects of antidepressants: Implications for pathophysiology of depression 7月1日, Paris, France

8. 門司 晃:九州大学 - シンガポール大学共同セミナー講演

「Progressive pharmacological study of antidepressants from the perspective of immunology/inflammatory aspects」 12月21日, Singapore

9. 加藤 隆弘、門司 晃、溝口 義人、堀川英喜、関 善弘、与那覇 めぐみ、橋岡慎征、神庭 重信: 「非定型抗精神病薬がマイクログリア由来superoxide radical産生へ与える影響」 第42回精神神経系薬物治療研究報告会、平成21年12月4日、大阪

10 . Mizoguchi Y, Monji A, Kato T, Horikawa H, Yonaha M, Hashioka S, Kanba S: Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) induces sustained elevation of intracellular  $Ca^{2+}$  in rodent microglia. The Society for Neuroscience, 39th annual meeting, 2009.10.21, Chicago, USA

11.加藤隆弘, 門司晃, 堀川英喜, 溝口義人, 橋岡慎征, 神庭重信: 「非定型抗精神病薬は、D2 受容体拮抗/部分作動作用に関わらず、培養マイクログリア細胞の活性化を抑制する」。日本統合失調症学会第4回大会, 2009.1.31, 大阪大学コンベンションセンター -, 大阪

12.加藤隆弘, 門司晃, 安川圭司, 溝口義人, 堀川英喜, 関善弘, 与那覇めぐみ, 橋岡慎征, 韓連熙, 内海英雄, 神庭重信: 活性化培養マイクログリア由来のフリーラジカル・炎症性サイトカイン産生への非定型抗精神病薬の影響. 学術奨励賞候補セッション, 第62回日本酸化ストレス学会学術集会, 2009.6.11, 九州大学百年講堂, 福岡

13.Kato T, Monji A, Mizoguchi Y, Horikawa H, Hashioka S, Bian Q, Kanba S: Are Atypical Antipsychotics “FIRE EXTINGUISHER” in the Brain? – The Effect of Atypical Antipsychotics on Microglial Activation induced by interferon-gamma in vitro –. Young Scientists Award Session – Brain Function – , 9th World Congress of Biological Psychiatry, 2009.6.28, Paris, France

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.kyuhsu-u.ac.jp/psychiatry/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

門司 晃 (MONJI AKIRA)

研究者番号： 0 0 2 9 4 9 4 2

(2)研究分担者

神庭重信 (KANBA SHIGENOBU)

研究者番号： 5 0 1 9 5 1 8 7

(3)連携研究者

( )

研究者番号：