

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08046

研究課題名(和文) Growth factorに着眼した統合失調症分子病態メカニズムの解明

研究課題名(英文) Molecular pathological mechanism of schizophrenia focusing on basic fibroblast growth factor

研究代表者

林田 麻衣子 (Hayashida, Maiko)

島根大学・学術研究院医学・看護学系・講師

研究者番号：40624747

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症動物モデル：Gunn ラットにて統合失調症メカニズム解明、根治治療法確立を目指し、脳内ドーパミンニューロン、グルタミン酸レセプター機能障害について免疫組織学的手法を用いて研究した。NR-1、NR-2抗体を用いてグルタミン酸レセプター機能異常を示し、ドーパミンニューロンについてはTHマーカーを用いて組織学的に検討した。神経活動や可塑性を制御し、統合失調症では陽性症状、陰性症状、認知機能症状の根源にかかわる抑制系GABA系介在ニューロンが低下していることを見出した。また、Gunnラットにおいて、血中のbFGF濃度の低下を確認し、統合失調症の予防薬・治療薬としての可能性を報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

私たちは、統合失調症動物モデル：Gunn ラットを用いて統合失調症のメカニズム解明、根治治療法確立を目指して研究した。その結果、脳内の神経活動の過剰な活性亢進を認め、行動異常と相関していることを示した。神経活動や可塑性を制御し、統合失調症では陽性症状、陰性症状、認知機能症状の根源にかかわる抑制系GABA系介在ニューロンが低下していることを見出した。また、Gunnラットにおいて、血中のbFGF濃度の低下を確認し、統合失調症の予防薬・治療薬としての可能性を報告した。グロースファクターであるbFGFは、統合失調症においても脳細胞の再生治癒をもたらす可能性があるかと推察しており、今後も研究を続ける。

研究成果の概要(英文)：We investigated dopamine neurons in the brain and glutamate receptor dysfunction using immunohistological techniques with the aim of elucidating the mechanism of schizophrenia and establishing a curative treatment method in Gunn rats. Glutamic acid receptor dysfunction was shown using NR-1, NR-2 antibody, and dopamine neurons were histologically examined using TH markers. We found that in schizophrenia animal model, the inhibitory GABA interneurons, which control neural activity and plasticity and were involved in the roots of positive, negative, and cognitive symptoms, were reduced. In addition, we confirmed a decrease in blood bFGF concentration in Gunn rats and reported its potential as a prophylactic therapeutic agent for schizophrenia.

研究分野：統合失調症

キーワード：統合失調症 グロースファクター bFGF

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は生涯罹患率が約 0.8%であり、精神疾患の中でも最も主要な疾患の一つである。1950 年代に抗精神病薬が開発されて以来、統合失調症の治療は抗精神病薬による薬物療法が主流となっている。現在の統合失調症の治療薬は、ドパミン仮説に基づいて開発と改良が重ねられたドパミン受容体遮断薬である。しかし効果は症状緩和にとどまり、多くの副作用も認めることから新たな見地からの根治的治療法開発は喫緊の課題である。

統合失調症の原因仮説は様々あるが、他精神疾患と比較し優位に高ビリルビン血症を有し、周産期合併症として高ビリルビン血症の既往を有する率が高い臨床の見地から、先天性高間接ビリルビン血症ラット; Gunn ラットが統合失調症様異常行動、組織的異常を呈しており神経発達障害仮説を裏づける統合失調症動物モデルとしての有用性を確認、現在島根大学精神医学講座の基礎研究の柱となっている (Hayashida et al, 2009)。さらに他のモデルと同様に海馬では KI-67 にて神経新生が抑制されていることを示し Iba-1 および CD11b にてミクログリアの異常活性が亢進されていることを報告した (Limoa, Hayashida, et al., 2016)。

この動物モデルに電気けいれん療法を施行したところ行動異常が改善するとともに神経新生促進、ミクログリアの異常活性抑制 (左図) が認められ、線条体のドーパミン値、血清中 bFGF 値が正常化していた。ここでミクログリア異常炎症の抑制と抑制系介在ニューロン新生の促進、この両者をもたらしたメディエーターであるグロースファクターに注目した。

強い異常炎症抑制、細胞新生作用特性を持つことから、臨床場面においては、皮膚虚血病変や熱傷、褥瘡に対し、創傷治療薬としてすでに bFGF は臨床場面で広く用いられている。脳内では bFGF はアストロサイトに発現する。ニューロンは発生学的に皮膚と同じく外胚葉由来であるため脳細胞の '治療' をもたらす可能性が非常に高い。すでに製剤化され血管内混入による安全性は十分に確認されているためすぐに臨床使用につながる可能性がある。

2. 研究の目的

Gunn ラットの海馬では、他の動物モデルと同様に TUNEL 染色にてアポトーシスが亢進し、KI-67 マーカーにてニューロン新生が抑制されていることを明らかにした (Hayashida et al, 2009)。さらに脳 PET 研究において、ミクログリアの異常活性と統合失調症との関連が多く指摘されているが、Gunn ラットでも活性型ミクログリアのマーカー、Iba-1 および CD11b を用いてミクログリアが過剰な活性亢進を示すことも実証済みである。しかし、このニューロン新生の抑制、ミクログリアの過剰興奮がなぜ生じるのかは明らかとなっていない。その背景に予備実験の結果から Gunn ラットでは bFGF の合成低下により、脳細胞の増殖、分化、成熟が阻害され、ミクログリアの異常興奮が抑制されないためと考察した。本研究は bFGF の精神症状改善の可能性について基礎的に研究する世界初の試みであり、予備実験の結果より介在神経細胞の修復とともに精神症状を改善させる可能性が非常に高い。さらに、機能的アプローチと直接的アプローチ両面からのターゲット分子探索によりドーパミン系を介さない新たな作用点・標的分子を見つけ出し、統合失調症の発症メカニズムの分子メカニズムの解明へと導く。作用点・標的分子を見出すことで統合失調症治療における革新的イノベーションとなりあらたな創薬へとつながる可能性を秘めている。

3. 研究の方法

精神異常行動発症予防に伴う bFGF 作用機序の解明

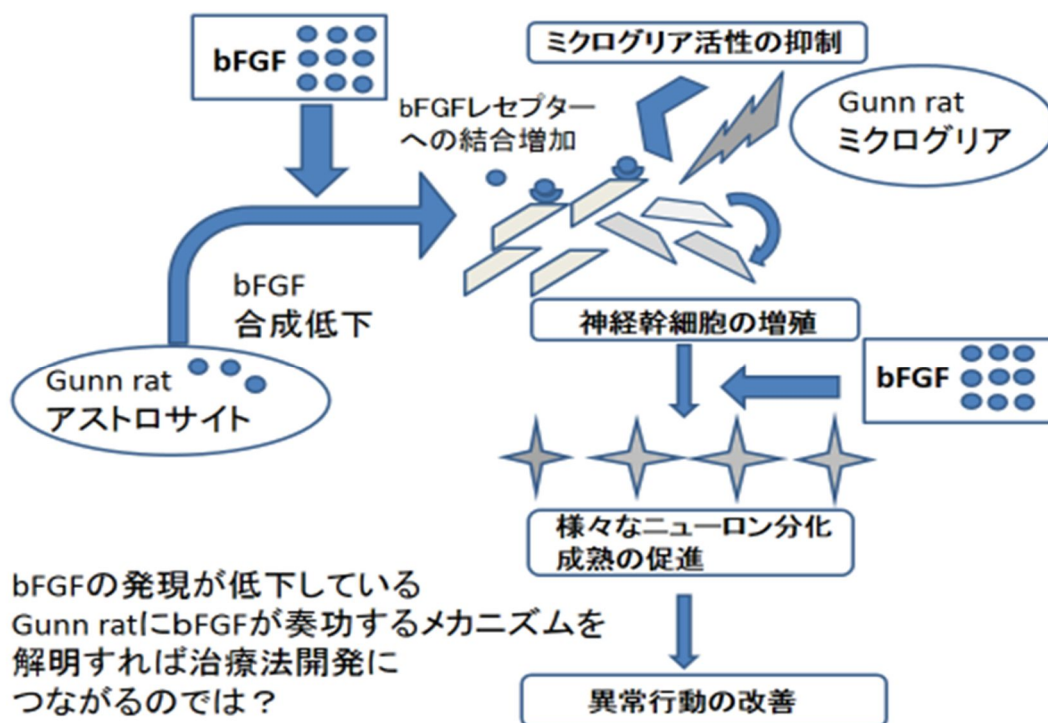
新生児モデルに bFGF を皮下投与し、8 週齢に成長したラットについて脳形態学的特徴を光学顕微鏡と、電子顕微鏡をもちいてコントロール群と比較解析する。

1. 7 週齢 Gunn ラットの行動学的、神経生理学的な統合失調症様行動の評価を行う。海馬アストロサイト bFGF の発現を含め、免疫組織化学などの脳形態学評価手法にて、各種細胞の形態学的特徴を光学顕微鏡と電子顕微鏡を用いてコントロール群と比較解析する。また ELISA 法にて定量し、統合失調症モデル動物における bFGF の動態を明らかにする。

2. 7 週齢 Gunn ラットに腹腔内に bFGF 0.1mg/kg を投与し行動学的、神経生理学的に統合失調症様行動の評価を行う。脳形態学的特徴を光学顕微鏡と、電子顕微鏡をもちいてコントロール群と比較解析する。ELISA にて定量し、統合失調症モデル動物における bFGF の作用機序を明らかにする。

3. 2 週齢 Gunn ラットに bFGF を 0.1mg/kg で皮下投与し、7 週齢に成長したラットの評価を 2 で

実施した指標と同様に行う。2の結果との比較解析もを行い、精神症状の顕在化抑制効果の評価を行う。統合失調症の発症予防薬としての可能性を探る。



4. 研究成果

申請者らは Gunn ラットにおいて、血中の bFGF 濃度の低下を確認し、統合失調症の予防薬・治療薬としての可能性を報告した。(Hayashida M, et al. Heliyon. 2019, Hayashida M, Hayashida K, et al. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2020)。

この動物実験結果を踏まえ、統合失調症患者 20 名において電気けいれん療法前後の血清中 bFGF を測定し、PANSS (positive and negative symptom rating scale: 陽性・陰性症状評価尺度)にて評価を行うことを検討しており、この結果から、臨床応用の可能性について明らかにし、治療薬としてのトランスレーショナルリサーチへとつなげる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Hayashida M, Hashioka S	4. 巻 19(7)
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 Neurol Disord 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 オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hayashida Maiko, Miyaoka Tsuyoshi, Tsuchie Keiko	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 オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hashioka Sadayuki, Inoue Ken, Miyaoka Tsuyoshi, Hayashida Maiko, Wake Rei, Oh-Nishi Arata, Inagaki Masatoshi	4. 巻 20
2. 論文標題 The Possible Causal Link of Periodontitis to Neuropsychiatric Disorders: More Than Psychosocial Mechanisms	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3723 ~ 3723
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20153723	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamakawa Sho, Hayashida Kenji	4. 巻 7
2. 論文標題 Advances in surgical applications of growth factors for wound healing	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Burns & Trauma	6. 最初と最後の頁 3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41038-019-0148-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shirakami Eri, Yamakawa Sho, Hayashida Kenji	4. 巻 8
2. 論文標題 Strategies to prevent hypertrophic scar formation: a review of therapeutic interventions based on molecular evidence	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Burns & Trauma	6. 最初と最後の頁 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/burnst/tkz003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	大西 新 (Ohnishi Arata) (00507014)	島根大学・学術研究院医学・看護学系・特任教授 (15201)	
研究分担者	宮岡 剛 (Miyaoaka Tsuyoshi) (50284047)	島根大学・医学部・客員研究員 (15201)	
研究分担者	林田 健志 (Hayashida Kenji) (50599933)	島根大学・学術研究院医学・看護学系・准教授 (15201)	

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
---------	---------