

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月 21日現在

機関番号：17102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2010～2011

課題番号：22800048

研究課題名（和文） 脳内酸化ストレス反応を介した統合失調症の病態機序の解明

研究課題名（英文） Clarifying the underlying mechanisms of schizophrenia via oxidative stress in the brain

## 研究代表者

加藤 隆弘 (TAKAHIRO A. KATO)

九州大学・先端融合医療レドックスナビ研究拠点・特任助教

研究者番号：70546465

## 研究成果の概要（和文）：

統合失調症の病態治療機序はいまだ解明されていないが、近年酸化ストレスの関与が示唆されている。脳内酸化ストレス機序にはミクログリア由来のフリーラジカルが重要な役割を果たしている。研究者は近年精神疾患におけるミクログリア仮説を提唱しており、本研究では、培養ミクログリア細胞を用いた、in vitro 系を樹立し、その機序の一端を探った。統合失調症治療薬である抗精神病薬、特に、ユニークな非定型抗精神病薬であるアリピプラゾールに、ミクログリア活性化抑制を介した抗酸化作用を見出した。さらに、神経-ミクログリア細胞との共培養システムを用いた実験によって、アリピプラゾールには抗酸化作用を介した神経保護作用があることを見出した。これらの成果は、国際誌等で発表している。

## 研究成果の概要（英文）：

Altered antioxidant status has been implicated in schizophrenia. Microglia, major sources of free radicals such as superoxide ( $\text{O}_2^-$ ), play crucial roles in various brain pathologies. Antioxidative effects of antipsychotics via modulating microglial superoxide generation have never been reported. Therefore, we herein investigated the effects of antipsychotics on the  $\text{O}_2^-$  generation from phorbol-myristate-acetate (PMA)-stimulated rodent microglia by the electron spin resonance (ESR) spectroscopy and also examined the intracellular mechanism by intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  imaging and immunostaining. Neuronal damage induced by microglial activation was also investigated by the co-culture experiment.

Among various antipsychotics, only aripiprazole inhibited the  $\text{O}_2^-$  generation from PMA-stimulated microglia. Aripiprazole proved to inhibit the  $\text{O}_2^-$  generation through the cascade of protein kinase C (PKC) activation, intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  regulation and NADPH oxidase activation via cytosolic p47phox translocation to the plasma/phagosomal membranes. Formation of neuritic beading, induced by PMA-stimulated microglia, was attenuated by pretreatment of aripiprazole.

Our results imply that aripiprazole may have psychotropic effects by reducing the microglial oxidative reactions and following neuronal reactions, which puts forward a novel therapeutic hypothesis in schizophrenia research.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,260,000	378,000	1,638,000
2011年度	1,160,000	348,000	1,508,000
年度			
年度			

年度			
総計	2,420,000	726,000	3,146,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：神経化学・神経薬理学

キーワード：ミクログリア・統合失調症・炎症免疫・酸化ストレス

### 1. 研究開始当初の背景

統合失調症は人口当たり 1%の罹患率であり、様々な精神症状を呈する難治性の精神疾患である。これまで様々な研究がなされてきているが、病態治療機序すらいまだ解明されていない。統合失調症患者では、血清サイトカイン濃度上昇・酸化ストレスマーカーの異常などの報告から、その病態には酸化ストレス・神経免疫系の機序の関与が示唆され、最新の動物実験でも酸化ストレスとの関連が示唆される。したがって、その機序に神経免疫・脳内酸化ストレス反応に重要な役割を果たすミクログリアが深く関与している可能性がある。統合失調症患者で自殺した脳の死後脳研究、あるいは、統合失調症急性期の PET 研究では、脳内ミクログリア活性化が指摘されている。他方、統合失調症患者に、抗炎症薬、抗酸化剤、さらには、ミクログリア活性化の抑制作用を有するミノサイクリンを投与することで精神症状が改善したという最新の報告もある。これらの知見を総合すると、ミクログリア活性化は、サイトカイン、フリーラジカルなどの生体内物質を通じて、統合失調症の病態生理・症状形成に重要な役割を担っている可能性がある。

### 2. 研究の目的

脳内酸化ストレス反応を生じさせるミクログリアを介した統合失調症の病態機序及びU治療機序を解明する。

### 3. 研究の方法

培養系において、統合失調症モデルを作成し、ミクログリア活性化を含む生体脳内酸化ストレス反応を *in vivo* ESR 法などを用いて同定し、同時に、免疫組織学的検索を行う。*in vitro*・*co-culture* 実験による神経系への酸化ストレス反応の影響を測定する。そして、薬剤の影響を解明することを通じて、統合失調症の病態及び治療メカニズムを探る。

### 4. 研究成果

培養ミクログリア細胞を用いた、*in vitro* 系を樹立し、統合失調症治療薬である抗精神病薬、特に、ユニークな非定型抗精神病薬であるアリピプラゾールに、ミクログリア活性化抑制を介した抗酸化作用を見出した。さらに、神経-ミクログリア細胞との共培養システム

を用いた実験によって、アリピプラゾールには抗酸化作用を介した神経保護作用があることを見出した。これらの結果は、Schizophrenia Research 等の国際学術誌において原著論文として報告した。同時に、「細胞工学」等の国内雑誌において、その研究の意義を紹介した。

### 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 18 件)

・Kato TA, Monji A, Yasukawa K, Mizoguchi Y, Horikawa H, Seki Y, Hashioka S, Han YH, Kasai M, Sonoda N, Hirata E, Maeda Y, Inoguchi T, Utsumi H, Kanba S: Aripiprazole inhibits superoxide generation from phorbol-myristate-acetate (PMA)-stimulated microglia *in vitro*: implication for antioxidative psychotropic actions via microglia. Schizophrenia Research, 129(2-3), 172-182, 2011

・Watabe M\*, Kato TA \*, Monji A, Horikawa H, Kanba S [\* These authors equally contributed to this work.]: Does minocycline, an antibiotic with inhibitory effects on microglial activation, sharpen a sense of trust in social interaction? Psychopharmacology (in press)

・Kato TA, Monji A, Mizoguchi Y, Hashioka S, Horikawa H, Seki Y, Kasai M, Utsumi H, Kanba S: Anti-inflammatory properties of antipsychotics via microglia modulations; Are antipsychotics a 'fire extinguisher' in the brain of schizophrenia? Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 11(7), 565-574, 2011

・Mizoguchi Y, Monji A, Kato TA, Horikawa H, Seki Y, Kasai M, Kanba S, Yamada S: Possible Role of BDNF-Induced Microglial Intracellular Ca<sup>2+</sup> Elevation in the

Pathophysiology of Neuropsychiatric Disorders. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 11(7), 575-581, 2011

• Monji A, Kato TA, Mizoguchi Y, Horikawa H, Seki Y, Kasai M, Yamauchi Y, Yamada S, Kanba S: Neuroinflammation in schizophrenia especially focused on the role of microglia. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry (in press)

• Monji A, Kato T, Mizoguchi Y, Horikawa H, Seki Y, Kanba S: Visual and auditory hallucinations during normal use of paroxetine for treatment of major depressive disorder. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 23(4):E14-5, 2011

• Kato TA, Shinfuku N, Sartorius N, Kanba S: Are Japan's hikikomori and depression in young people spreading abroad? The Lancet, 378, 1070, 2011 (17 September 2011)

• Kato TA, Shinfuku N, Fujisawa D, Tateno M, Ishida T, Akiyama T, Sartorius N, Teo AR, Choi TY, Wand APF, Balhara YPS, Chang JPC, Chang RYF, Shadloo B, Ahmed HU, Lerthattasilp T, Umene-Nakano W, Horikawa H, Matsumoto R, Kuga H, Tanaka M, Kanba S: Introducing the Concept of Modern Depression in Japan: an International Case Vignette Survey. Journal of Affective Disorders 135 (1-3): 66-76, 2011

• Kato TA, Tateno M, Shinfuku N, Fujisawa D, Teo AR, Sartorius N, Akiyama T, Ishida T, Choi TY, Balhara YPS, Matsumoto R, Umene-Nakano W, Fujimura Y, Wand A, Chang JPC, Chang RYF, Shadloo B, Ahmed HU, Lerthattasilp T, Kanba S: Does the 'hikikomori' syndrome of social withdrawal exist outside Japan? A preliminary international investigation. Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology (in press)

• Kato TA, Tateno M, Nakano Y, Balhara YPS, Teo AR, Fujisawa D, Sasaki R, Ishida T, Kanba S: Impact of biopsychosocial factors on psychiatric training in Japan and overseas: Are psychiatrists oriented to mind, brain, or sociocultural issues? Psychiatry and Clinical Neurosciences, 64(5): 520-530, 2010

• Kato TA, Suzuki Y, Sato R, Fujisawa D, Uehara K, Hashimoto N, Sawayama Y, Hayashi J, Kanba S, Otsuka K: Development of two-hour suicide intervention program among medical residents: First pilot trial. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 64(5): 531-540, 2010

• Tateno M, Kato T, Nakano W, Teo AR, Nakagawa A, Miyajima K, Kanba S, Nakamura J, Saito T: Attitudes of early-career psychiatrists in Japan toward child and adolescent psychiatry and their career decision. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 64(2): 199-201, 2010

• Tateno M, Kato T, Nakano W, Kanba S, Nakamura J, Saito T: Differences in the preferred route of administration of haloperidol for acute schizophrenia among young psychiatrists in two regions of Japan. Asian Journal of Psychiatry, 3: 60-63, 2010

• Kato S, Kato TA, Nishie H, Nishima S, Iwanaga T, Monji A, Nakano M, Takeshita H, Furue M: Successful treatment of chronic urticaria with a Japanese herbal medicine, yokukansan. Journal of Dermatology, 37(12):1066-1067, 2010

• Horikawa H, Kato TA, Mizoguchi Y, Monji A, Seki Y, Gotoh L, Ohkuri T, Yonaha M, Ueda T, Hashioka S, Kanba S: Inhibitory effects of SSRIs on IFN- $\gamma$  induced microglial activation through the regulation of intracellular calcium. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 34: 1306-1316, 2010

• 加藤隆弘, 門司晃, 神庭重信: 精神疾患における脳内炎症免疫機構の意義—統合失調症のミクログリア仮説. 細胞工学, 30(10): 1046-1053, 2011

• 加藤隆弘: ミクログリアの機能から見た統合失調症. 特集「脳の機能と統合失調症—新たな診断と治療への展望—」, 精神科治療学, 26(12): 1571-1580, 2011

• 加藤隆弘: 精神疾患におけるミクログリアを介した神経免疫仮説. 日本生物学的精神医学会誌 (旧: 脳と精神の医学), 21(4): 229-236, 2010

[学会発表] (計 14 件)

• Kato T, Monji A, Yasukawa K, Mizoguchi

Y, Horikawa H, Seki Y, Yonaha M, Hashioka S, Han YH, Utsumi H, Kanba S: Antioxidative effect of aripiprazole, a novel unique antipsychotic, via inhibiting superoxide generation from PMA-stimulated microglia. CINP 2010, 2010.6.7, Hong Kong

• Kato TA, Monji A, Kanba S: Bridging Hypothesis between Psychoanalytic “Death Drive” and Basic Neuroscience — Do microglia unconsciously drive our painful emotions?—. 11th International Congress of Neuropsychanalysis, 2010.7.24, University of Washington, Seattle, WA, USA

• Kato TA: International Questionnaire Survey with Case Vignettes of Japan’s Youth Depression and Hikikomori—How the Cases are evaluated by Foreign Psychiatrists? — [Symposium: Sociocultural Changes and Mental Health among Younger Generations in Asia (Organized by Shinfuku N & Kato TA)]. World Psychiatric Association (WPA) International Congress 2010, 2010.9.2, Beijing, China

• Kato TA, Monji A, Kanba S: Cytokines, Free Radicals and Schizophrenia—Microglia Hypothesis of Schizophrenia—. World Psychiatric Association (WPA) International Congress 2010, 2010.9.4, Beijing, China

• 渡部幹, 加藤隆弘, 坪井翔: ミノサイクリンが信頼行動に及ぼす影響—ミクログリア仮説による検討—. 日本社会心理学会第 51 回大会, 2010.9.17-18, 広島大学, 東広島

• 加藤隆弘: 精神疾患におけるミクログリアを介した神経免疫仮説. シンポジウム「精神疾患と神経免疫」, 第 32 回日本生物学的精神医学会, 2010.10.7, リーガロイヤルホテル小倉, 北九州

• Kato TA, Watabe M, Monji A, Horikawa H, Kanba S: Minocycline, an antibiotic with inhibitory effects of microglial activation, sharpens sense of trust in social interaction. Neuroscience Meeting 2010, 2010.11.14, San Diego, CA, USA

• Kato TA, Monji A, Yasukawa K, Mizoguchi Y, Horikawa H, Seki Y, Hashioka S, Kasai M, Sonoda N, Hirata E, Maeda Y, Inoguchi T, Utsumi H, Kanba S: Aripiprazole inhibits superoxide generation from

phorbol-myristate-acetate (PMA)-stimulated microglia in vitro. 16th JSPS Core-to-Core Seminar Winter School in Fukuoka, 2011.1.8, Lake Side Hotel Hisayama, Fukuoka

• 加藤隆弘: 日本におけるひきこもりとネット依存—国際比較文化の視点から. 和歌山大学保健管理センター・デイケア室新設記念シンポジウム—「ひきこもりとネット依存」, 2011.2.19, 和歌山フォルテワジマ, 和歌山

• Kato TA: Neuro-immunological hypothesis of schizophrenia via microglia. Session of “immune disorders”. ESF-JSPS Frontier Science Conference for Young Researchers 2011—Cutting Edge Immunology and its Clinical Application. 2011.3.4, Apollo Hotel de Beyaerd, Hulshort, The Netherlands

• Kato TA, Watabe M, Monji A, Kanba S: Minding not only neurons but also microglia—Digging up unconscious roles of microglia on our social activities—. Research Session ‘On Neurons and Noise’, 12th International Congress of Neuropsychanalysis, 2011.6.26, RADIALSYSTEM V, Berlin, Germany

• Kato TA, Shinfuku N, Kanba S: Prevalence, Diagnosis and Treatment of Hikikomori: Psychiatrists’ impressions cross cultures [Regular Symposium: Is Hikikomori a Japanese Culture-Bound Syndrome of Social Withdrawal or a Globally Prevalent New Diagnosis/Symptom associated with Sociocultural Changes?]. 15th World Congress of Psychiatry 2011, 2011.9.19, Buenos Aires, Argentina

• 渡部幹, 加藤隆弘: ミノサイクリンが信頼行動に及ぼす影響—ミクログリア仮説による検討—. 日本社会心理学会第 52 回大会, 2011.9.18, 名古屋大学全学教育棟, 名古屋

• 加藤隆弘, 新福尚隆, 神庭重信: 現代のうつ病は日本独自の疾患か?—ビネット症例を用いた国際比較調査—. シンポジウム「文化の変遷とうつ病」, 第 18 回多文化間精神医学会学術総会, 2011.10.1, トラストシテイカンファレンス・丸の内, 東京

[図書] (計件)

• 加藤隆弘: 「ミクログリア」. 現代精神医学事典 (加藤敏, 神庭重信, 中谷陽二, 武

田雅俊, 鹿島晴雄, 狩野力八郎, 市川宏伸  
編), pp988, 弘文堂, 東京, 2011

・加藤隆弘: 「精神分析(脳科学との接点)」.  
現代精神医学事典(加藤敏, 神庭重信, 中  
谷陽二, 武田雅俊, 鹿島晴雄, 狩野力八郎,  
市川宏伸 編), pp601-602, 弘文堂, 東京,  
2011

・加藤隆弘: 「6. ミクログリアと精神疾患」.  
II. 分子生物学, B. 細胞『専門医のための  
精神科臨床リュミエール』16 卷ー精神科医の  
ための脳科学: これだけは知っておきたい基  
礎知識ー(神庭重信・加藤忠史編集), pp  
178-179, 中山書店, 東京, 2010

[その他]

ホームページ等

九州大学先端融合医療レドックスナビ研究  
拠点ホームページ

<http://redoxnavi.kyushu-u.ac.jp/>

九州大学精神科ホームページ

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

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

加藤 隆弘 (TAKAHIRO A. KATO)

九州大学・先端融合医療レドックスナビ研  
究拠点・特任助教

研究者番号: 70546465