

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 25 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591673

研究課題名(和文) 難治性統合失調症における塩酸ミノサイクリンの有効性とその機序に関する研究

研究課題名(英文) Possible antipsychotic effects of minocycline in patients with schizophrenia

研究代表者

宮岡 剛 (Miyooka, Tsuyoshi)

島根大学・医学部・准教授

研究者番号：50284047

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：難治性統合失調症における塩酸ミノサイクリンの有効性の特徴とその奏功機序について、臨床研究およびモデル動物を用いた基礎研究により明らかにした。塩酸ミノサイクリンの統合失調治療薬としての有用性を検討し、塩酸ミノサイクリンがいかなる精神症状に有効であるかを明確にしたい。また塩酸ミノサイクリンの治療効果機序の解明のため治療前後での血清グルタミン酸代謝やミクログリアの活性変化を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We concluded that the Gunn rat, which exhibits a high concentration of unconjugated bilirubin, may be useful as an animal model of schizophrenia. On the other hand, there have been numerous reports that minocycline is effective in treating schizophrenia.

研究分野：内科学

科研費の分科・細目：精神科学

キーワード：統合失調症 神経炎症

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。さらに近年、第二世代抗精神病薬が開発されその有用性が確認されている。しかしこれらの薬物治療にも拘らず、病状が改善しない難治性や予後不良の統合失調症患者が多く存在するのも事実である。難治性や予後不良の統合失調症患者の中には、脳室の拡大や大脳皮質の萎縮などの脳器質変化が強く認められるものが存在し、その変化は進行性のものであることが明らかになりつつある。従って、近年、従来の統合失調症の発症機序としてのドパミン仮説をもとにした新規治療薬の開発の他に、脳器質変化の進行を阻止する目的とした神経保護作用に重点を置いた治療薬開発や治療戦略の必要性が指摘されている。

塩酸ミノサイクリンは、テトラサイクリン系抗生物質の一つであり、抗菌作用の他に抗アポトーシス作用を有することが報告され、さらに最も脳内に移行しやすいことも知られている。また、塩酸ミノサイクリンは強力な神経保護作用を有することも明らかになり、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、脳梗塞および脊髄損傷などの中枢性神経系の変性や傷害による疾患に有効であることが報告されている。その作用機序の検討により、神経細胞のグルタミン酸レセプターを介する神経細胞のアポトーシス阻害や、ミクログリア細胞の活性を抑制することによる神経保護作用が推定されている。しかしながらその作用機序には不明な点も多く、今後の基礎研究の展開が期待される。

最近、我々は抗精神病薬に塩酸ミノサイクリンを追加投与したことにより精神症状が劇的に改善した難治性統合失調症 (22 症例)

症例を経験し報告した (11,15)。いずれの症例も幻覚妄想や緊張性昏迷が生じたため精神科治療が開始されたが抗精神病薬の治療効果は乏しく、偶然にも精神科治療後に感染症を合併したため塩酸ミノサイクリンを投与したところ、投与開始数日後から劇的に精神症状の改善を認めた。我々の知る限り、塩酸ミノサイクリンの投与が統合失調症の治療に有効とする報告はない。塩酸ミノサイクリンの神経保護作用などの機序が治療効果に關与した可能性が推察されるが、その治療奏功機序の解明のためにも同様の症例の集積と大規模な二重盲検臨床試験が必要であると考える。

2. 研究の目的

難治性統合失調症における塩酸ミノサイクリンの有効性の特徴とその奏功機序について、臨床研究およびモデル動物を用いた基礎研究により明らかにする。

3. 研究の方法

1) 統合失調症モデルラットおよび Gunn ラット (先天性非抱合型高ビリルビン血症ラット) の脳組織学的研究

方法：統合失調症様行動パターンをしめす Gunn ラット (20 匹)、従来から統合失調症のモデルとして使用されてきた覚醒剤投与ラット (20 匹)、正常コントロールとして Jcl:Wistar 系ラット (20 匹) を用い、肉眼的形態変化の観察、顕微鏡レベルで大脳皮質、海馬、小脳皮質での特徴的变化の有無を検討する。

研究項目：肉眼的に脳室の拡大、海馬の萎縮などの存在を調べる。HE、Nissle 染色に加え、NADPH-d、NCAM、Wnt などの神経発達、神経アポトーシスに關係する分子に対する抗体を用いた組織化学的方法を用いる。

2) 覚醒剤投与ラットおよび Gunn ラットの行動学的研究

方法：覚醒剤投与ラット（20匹）、Gunnラット（20匹）、正常コントロールとしてJcl:Wistar系ラット（20匹）を用い、各群間の社会行動学的特徴の変化の有無を検討する。また、塩酸ミノマイシンおよび抗精神病薬の行動特徴に対する効果も検討する。

研究項目：母子育児行動、社会相互作用、記憶行動、ストレス反応行動、プレパルスインヒビションなど行動学的評価法を用いる。塩酸ミノマイシンおよび抗精神病薬を各群に投与し、行動学的特徴に対する影響を解析する。

解析：覚醒剤投与ラットやGunnラットが、これまでの統合失調症モデルラットに認められる行動特徴の共通点や相違点を検討し、覚醒剤投与ラットやGunnラットに認められる行動特徴が塩酸ミノマイシンおよび抗精神病薬によっていかに変化するかを解析する。

4．研究成果

統合失調症の病因仮説として神経伝達物質機能異常、神経発達障害、遺伝学的発症脆弱性、ストレス脆弱性などが挙げられるが、これまでに立証された仮説はない。一方、近年、統合失調症の脳内でミクログリアを介した軽微な炎症が生じていることが注目され、「神経炎症仮説」が提唱されるにいたった。我々は統合失調症と体質性黄疸に関連をあることに注目し、統合失調症モデルラットとして、高ビリルビン血症ラットを用いてきた。今回はGunn ratを用いて、神経炎症が認められるかを精査した。具体的には海馬歯状回におけるミクログリアの形態学的特徴を詳細に検討した。通常のWistar ratをコントロール群とし、Gunn rat (j/j)を実験群として比較した。ミクログリアの形態学的特徴を免疫学組織的手法で検討するために、通常ミクログリアおよび活性型ミクログリアの標識として、それぞれ坑Iba-1抗体および坑CD11b抗体を用いた。統合失調症モデルラッ

トにおいては、坑Iba-1陽性を示す通常ミクログリアの細胞数の増加は認めないものの、アメーバ状の形態を呈するものが多く、神経細胞への接着も高頻度に確認され、活性型ミクログリアの増加傾向を認めた。また電子顕微鏡下では、貪食胞（phagocytic pouch）や細胞内オルガネラの増加を顕著に認め、活性型ミクログリアの特徴に合致する所見を得た。さらに坑CD11b陽性を示す活性型ミクログリアは統合失調症モデルラットにおいて有意な細胞数増加を認めた。以上より、統合失調症モデルラットの海馬歯状回において慢性的な神経炎症が生じていることが明らかになった。本研究は統合失調症の病因への「ミクログリアを介した神経炎症」の関与を強く示唆するものであり、統合失調症の治療手段としての「抗炎症性薬物」の有用性など、新たな治療法の開発、さらには統合失調症発症予防への寄与も考えられる。

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13件)

1. Miyaoka T, Furuya M, Horiguchi J, Wake R, Hashioka S, Tohyama M, Mori N, Minabe Y, Iyo M, Ueno S, Ezoe S, Murotani K, Hoshino S, Seno H: Efficacy and safety of yokukansan in treatment-resistant schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (a Positive and Negative Syndrome Scale, five-factor analysis). *Psychopharmacology*(Berl).2014 (in press)
2. Araki T, Wake R, Miyaoka T, Kawakami K, Nagahama M, Furuya M, Limoa E, Liaury K, Hashioka S, Murotani K, Horiguchi J: The Effects of combine treatment of memantine and donepezil on Alzheimer's Disease patients and its relationship with cerebral

- blood flow in the prefrontal area. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014 (in press)
3. Kawakami K, Wake R, Miyaoka T, Furuya M, Liaury K, Horiguchi J: The Effects of Aging on Changes in Regional Cerebral Blood Flow in Schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 23;69(4):202-209, 2014 査読有
 4. Liaury K, Miyaoka T, Tsumori T, Furuya M, Hashioka S, Wake R, Tsuchie K, Fukushima M, Limoa E, Tanra AJ, Horiguchi J: Minocycline improves recognition memory and attenuates microglial activation in Gunn rat: a possible hyperbilirubinemia-induced model of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*.3;50:184-190, 2014 査読有
 5. Furuya M, Miyaoka T, Tsumori T, Liaury K, Hashioka S, Wake R, Tsuchie K, Fukushima M, Ezo S and Horiguchi J: Yokukansan promotes hippocampal neurogenesis associated with the suppression of activated microglia in Gunn rat. *JOURNAL OF NEUROINFLAMMATION* 10: 145, 2013 査読有
 6. Wake R, MD, Miyaoka T, Inagaki T, MD, Furuya M, Ieda M, MD, Liaury K, MD, Kishi K, Horiguchi J: Yokukansan (TJ-54) for Irritability Associated with Pervasive Developmental Disorder in Children and Adolescents: A 12-Week Prospective, Open-Label Study. *JOURNAL OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHOPHARMACOLOGY* 23(5): 329-336, 2013 査読有
 7. Ieda M, Miyaoka T, Wake R, Liaury K, Tsuchie K, Fukushima M, Araki T, Ezo S, Inagaki T, Horiguchi J: Evaluation of autonomic nervous system by salivary alpha-amylase level and heart rate variability in patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*.10.1007/s00406-013-0411-62013 2013 査読有
 8. Hashioka S, Miyaoka T, Wake R, Furuya M and Horiguchi J: Glia: An Important Target for Anti-Inflammatory and Antidepressant Activity. *Current Drug Targets* 14(11): 1322-1328, 2013 査読有
 9. Miyaoka T, Wake R, Furuya M, Liaury K, Ieda M, Kawakami K, Tsuchie K, Fukushima M, Ishihara K, Araki T, Hashioka S, Horiguchi J: Yokukansan(TJ-54) for treatment of very-late-onset schizophrenia-like psychosis: An open-label study. *Phytomedicine* 20(7): 654-658, 2013 査読有
 10. Tsuchie K, Miyaoka T, Furuya M, Liaury K, Ieda M, Wake R, Horiguchi J, Takechi M: The effects of antipsychotics on behavioral abnormalities of the Gunn rat (unconjugated hyperbilirubinemia rat), a rat model of schizophrenia. *Asian Journal of Psychiatry* 6(2):119-123, 2013 査読有
 11. Furuya M, Miyaoka T, Wake R, Nagahama M, Kawano K, Yamashita S, Ieda M, Ezo S and Horiguchi J: Possibility of early withdrawal of benzodiazepine hypnotics by combination with ramelteon for the treatment of insomnia: A pilot study. *Sleep and Biological Rhythms* 11(1): 55-61, 2013 査読有
 12. Miyaoka T, Wake R, Furuya M, Liaury K, Ieda M, Kawakami K, Tsuchie K, Inagaki T and Horiguchi J: Yokukansan (TJ-54) for treatment of pervasive developmental disorder not otherwise specified and Asperger's disorder: a 12-week prospective,

open-label study. BMC Psychiatry 12: 215, 2012 査読有

13. Miyaoka T: Minocycline for Schizophrenia: A critical review. Open Journal of Psychiatry 2: 399-406, 2012 査読有
- [学会発表](計 11件)
1. Miyaoka T, Furuya M, Horiguchi J, Wake R, Hayashida S, Toyama M, Daimon T, Mori N, Minabe Y, Iyo M : Efficacy and safety of yokukansan (TJ-54) for treatment-resistant schizophrenia: a randomised placebo-controlled trial. 26th ECNP. Barcelona, Spain, 5-9 October 2013
 2. Miyaoka T: Comorbidity between Neuroinflammatory Disorders and Depression. The 4th World Congress of Asian Psychiatry. Bangkok, Thailand, 20-23 August 2013
 3. Wake R, Miyaoka T, Kawakami K, Furuya M, Liaury K, Hashioka S, Horiguchi J: The correlation between psychiatric symptoms and regional cerebral blood flow in first episode schizophrenia patients. 11th World Congress of Biological Psychiatry .Kyoto, 23-27 June 2013
 4. Wake R, Miyaoka T, Kawakami K, Furuya M, Liaury K, Hashioka S, Horiguchi J: The correlation between psychiatric symptoms and regional cerebral blood flow in first episode schizophrenia patients. 11th World Congress of Biological Psychiatry (Kyoto) Japan, 23-27 June 2013
 5. Miyaoka T: Anti-inflammatory treatments of unipolar depression and bipolar disorder. 11th World Congress of

Biological Psychiatry .Kyoto, 23-27 June 2013

6. Miyaoka T: Comorbidity of depression with neuro-inflammatory disorders. 11th World Congress of Biological Psychiatry . Kyoto, 23-27 June 2013
7. Liaury K, Miyaoka T, Tsumori T, Wake R, Furuya M, Ieda M, Tsuchie K, Fukushima M, A J Tanra, Horiguchi J: The Effects of Minocycline on Microglial Cells in The Dentate Gyrus of Gunn Rat —A Possible Animal Model of Schizophrenia—. 第 28 回日本老年精神医学会. 大阪, 4-6 June 2013
8. Miyaoka T, Furuya M, Horiguchi J, Wake R, Hashioka J, Toyama M, Daimon T, Mori N, Minabe Y, Iyo M, Ueno S, Ezoe S, Hoshino S, Seno H : Efficacy and Safety of Yokukansan (TJ-54) for Treatment-Resistant Schizophrenia: A Randomized, Multi-centre, Double-blind, Placebo-controlled Trial. Society of Biological Psychiatry 68th Annual Meeting. (San Francisco) California, 16-18 May, 2013
9. Wake R, Miyaoka T, Inagaki T, Furuya M, Ieda M, Liaury K, Kishi K, Horiguchi J:Yokukansan (TJ-54) for Irritability Associated with Pervasive Developmental Disorder in Children and Adolescents A 12-week Prospective, Open-label Study. The 7th Annual Scientific Meeting Hong Kong Society of Biological Psychiatry. Hong Kong, 26-27 APRIL 2013
10. Miyaoka T: Yokukansan (TJ-54)For Treatment Of Very-Late-Onset Schizophrenia-Like Psychosis: An Open-Label Study. The 3rd ASIAN CONGRESS ON SCHIZOPHRENIA

RESEARCH(ACSR2013). Sanur, Bali,
Indonesia, 14-16 FEB, 2013

11. Furuya M, Miyaoka T, Tsumori T,
Hashioka S, Wake R, Liaury K, Ieda M,
Ishihara K, Tsuchie K, Fukushima M,
Araki T, Ezoe S, Horiguchi J: Yokukansan
Promote Hippocampal Neurogenesis
Through The Inhibition of Microglial
Activation in Rodents with
Hyperbillirubinemia : a
neuroinflammatory animal model of
schizophrenia. The 3rd ASIAN
CONGRESS ON SCHIZOPHRENIA
RESEARCH(ACSR2013). Sanur, Bali,
Indonesia, 14-16 FEB, 2013

〔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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮岡 剛 (Miyaoka, Tsuyoshi)

島根大学・医学部・准教授

研究者番号 : 50284047

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし