

機関番号：15201

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591366

研究課題名 (和文) 塩酸ミノサイクリンの抗精神病薬効果に関する研究

研究課題名 (英文) Clinical potential of minocycline for schizophrenia

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

研究成果の概要 (和文)：塩酸ミノサイクリンの抗精神病薬効果に関する研究

塩酸ミノサイクリンは、テトラサイクリン系の抗生物質であるが、強力な神経保護作用を有することも明らかになりつつある。そのため、本研究では、統合失調症の治療薬としての塩酸ミノサイクリンの有用性とその治療効果を明らかにすることを目的とした。統合失調症患者に塩酸ミノサイクリンと抗精神病薬を用いて二重盲検試験を行い、また、統合失調症モデル動物でも同様に薬物を投与して検討を行った。その結果、ミノサイクリンが抗精神病薬様作用を有し、統合失調症の治療における増強療法の一つの手段となりうるということが明らかになった。また、その効果機序に脳内における抗炎症作用の機序が想定される。

研究成果の概要 (英文)：Clinical potential of minocycline for schizophrenia

Minocycline, an antibiotic of the tetracycline family, has been shown to display neurorestorative or neuroprotective properties in various models of neurodegenerative diseases. Despite controversies about its efficacy, the relative safety and tolerability of minocycline have led to various clinical trials. In our study, we administered minocycline as an open label adjunct to antipsychotic medication to patients with schizophrenia. And also I assessed the effects of antipsychotics and minocycline on schizophrenia animal model. The results of these trial suggested that minocycline might be a safe and effective adjunct to antipsychotic medications, and that augmentation with minocycline may prove to be a viable strategy for “boosting” antipsychotic efficacy and for treating schizophrenia.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目： 内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：統合失調症、ミノサイクリン、抗精神病薬作用、統合失調症モデルラット

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は精神疾患の中でも最も主要な疾患の一つである。様々な抗精神病薬が開発され、有用性が確認されているが、それらの薬物治療にもかかわらず、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。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ほか、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。

テトラサイクリン系抗生物質の塩酸ミノサイクリンは、抗菌作用のほかに抗アポトーシス作用を有することが報告されている。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つつある。また、基礎研究においては、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。したがって、本研究においては、統合失調症の治療薬としての塩酸ミノサイクリンの有用性とその治療効果を明らかにすることを研究目的とする。

2. 研究の目的

本研究においては、統合失調症の治療薬としての塩酸ミノサイクリンの有用性とその治療効果を明らかにすることを研究目的とする。

3. 研究の方法

① 統合失調症など精神疾患に対する塩酸ミノサイクリン投与による増強効果に関する前方視的研究（二重盲検試験）

対象：平成 20 年 4 月から DSM-IV で統合失調症の診断基準を満たす患者（約 100 名）およびその他の精神疾患（約 200 名）のために、島根大学医学部附属病院精神科神経科で外来および入院治療された患者（計約 400 名）であり、感染症の有無に拘らず薬物治療の効果が不十分である患者を対象とする。対象中の統合失調症患者

者（約 50 名）、およびその他の精神疾患患者（100 名）に対し、投与中の抗精神病薬に塩酸ミノサイクリンを追加投与する。研究観察期間は 12 週間とする。

調査項目：精神疾患名、頭部 MRI 画像、尿中バイオビリルビン、および総ビリルビン、直接ビリルビン、間接ビリルビン値、肝機能などの血液生化学検査、向精神薬の投与状況、血液生化学検査。精神症状評価には PANSS、BPRS、HAM-D、HAM-A などの標準化された尺度を用いる。生体内ミクログリアの活性変化と関連について、各種血清サイトカイン量を測定する。

解析：塩酸ミノサイクリン追加投与群と塩酸ミノサイクリン非投与群間での精神症状の改善度を解析する。またそれぞれの群間での大脳皮質や脳画像所見や血液生化学検査所見との特徴についても、治療改善度との関連を解析し、塩酸ミノサイクリンの投与が精神症状の改善に有効な統合失調症の特徴や傾向を詳細に解析する。他の精神疾患に関しても詳細に解析する。特に塩酸ミノサイクリンの治療効果と血清グルタミン酸濃度と生体内ミクログリアの活性変化と関連を解析する。

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サイクリ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

統合失調症の治療に補助薬としてミノサイクリンを投与する二重盲検試験を行ったが、その試験期間中に副作用等の症状は見られなかった。

図1に一人の患者の投薬例と PANSS の結果を示す。ミノサイクリンを投与することにより明らかに精神症状の評価尺度 (PANSS) の値が改善した。

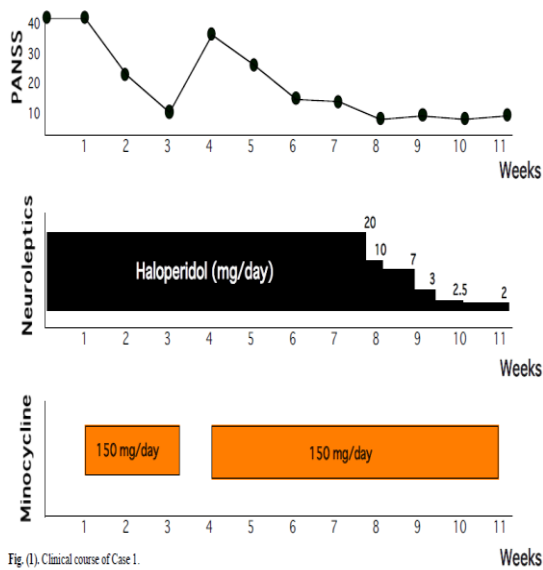


Fig. (1). Clinical course of Case 1.

図1. 患者の投薬と PANSS の推移 1 例

今回の研究におけるすべての患者は、ミノサイクリンの投与量に問題なく対応できた。患者の PANSS 陽性症状の評価値は、4 週間投与後に 40% 減少し、その後のフォローアップの間も陽性症状の評価値は減少したままであった (図2)。

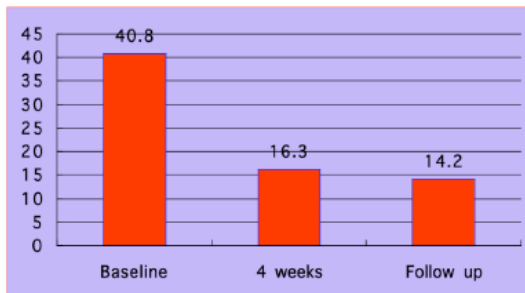


図2. PANSS (陽性症状)

PANSS 陰性症状の評価値は、4 週間投与後に 44% 減少し、その後のフォローアップの間も陰性症状の評価値の減少は維持されたままであった (図3)。

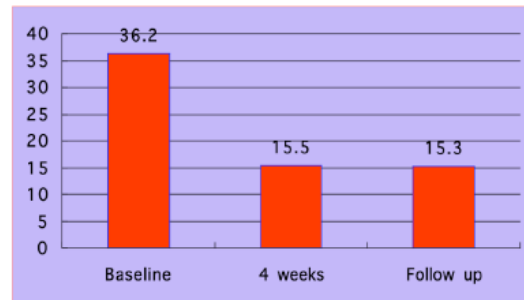


図3. PANSS (陰性症状)

PANSS 一般症状の評価値は、4 週間投与後には、52% 減少し、その後のフォローアップの間も減少は維持されたままであった (図4)。

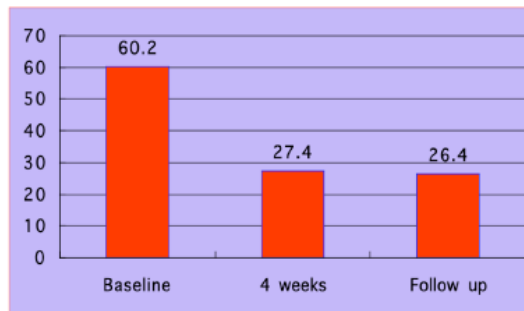


図4. PANSS (一般症状)

また、動物実験においては、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が見出された。更に、抗精神病薬、ミノサイクリンの投与により、それらの動物モデルの統合失調症様行動が改善される結果が得られた。

このようにミノサイクリンの投与により精神症状、行動の明らかな改善がみられた。加えて、副作用などもみられないことから、ミノサイクリンが抗精神病薬様作用を有し、統合失調症の治療における増強療法の一つの手段となりうるということが、ヒトおよびモデル動物を利用した検討により明らかになった。

その効果機序に脳内における抗炎症作用の機序が想定される。そのため、今後も引き続き動物モデルにおいて、その抗炎症作用の機序の解明を進めるとともに、臨床研究においてもミノサイクリンの抗精神病作用について更なる検討を行う予定である。

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3件)

① Hyayashida M, Miyaoka T, Tsuchie K, et al, Hyperbilirubinemia-related behavioral and neuropathological changes in rats: a possible schizophrenia animal model, Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 33, 581-588, 2009 査読有

② Miyaoka T, Yasukawa R, Yasuda H, et al, Minocycline as adjunctive therapy for schizophrenia: an open-label study, Clinical Neuropharmacology, 31, 287-292, 2008, 査読有

③ Miyaoka T, Clinical potential of minocycline for schizophrenia, CNS Neurol Disorder Drug Targets, 7, 382-383, 2008 査読有

[学会発表] (計2件)

① Tsuyoshi Miyaoka, Clinical Potential of Minocycline for Schizophrenia, BIT's 1st Annual World Congress of NeuroTalk-2010, シンガポール, 2010年6月26日

② 宮岡剛, 統合失調症の異種性からみたQOLの改善, 第106回日本精神神経学会学術総会, シンポジウム, 2010年5月21日, 広島市

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:

発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[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

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: