

令和 5 年 5 月 7 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07961

研究課題名(和文) マイクログリア、免疫・炎症因子異常からみた統合失調症の精神刺激薬モデル研究

研究課題名(英文) Study of schizophrenia using methamphetamine animal models from points of view of immune and inflammation factors

研究代表者

伊藤 侯輝 (Ito, Koki)

北海道大学・医学研究院・客員研究員

研究者番号：40455663

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、炎症反応が統合失調症の症状に与える影響を検証した。今回、統合失調症モデルであるメタンフェタミン(METH)連続投与マウス作成後に一定期間を設け、再度METHを投与して行動感作を誘発し、この行動変容に対する炎症反応の影響を評価した。その結果、リポ多糖(LPS)の投与および拘束ストレス(RS)処置による急性の炎症反応は行動感作を抑制した。また前者はCOX-2阻害薬で、後者は抗TNF- α 抗体によって阻害された。これらの結果から、急性の炎症反応は統合失調症の陽性症状の類似反応である行動感作を抑制する一方で、炎症を誘発する方法によって、作用の発現機序が異なる可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来、統合失調症に対して炎症反応は負の影響を与えることが示されてきたが、本研究により、炎症の強度、曝露期間、炎症の種類によって、その影響が大きく異なる可能性が示された。本研究の結果は今後、炎症反応と統合失調症の関連性を検証していく上で重要な知見であり、炎症反応を標的とした新たな治療法の開発を支援する知見になると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we examined the effects of inflammation on schizophrenia symptoms. We evaluated the effects of acute inflammation as measured by the behavioral sensitization observed in mice treated with continuous methamphetamine, a classic model of schizophrenia. The results showed that acute inflammation induced prior to behavioral sensitization by lipopolysaccharide (LPS) or restraint stress (RS) treatment suppressed behavioral sensitization. Furthermore, it was found that this inhibitory effect was blocked by pre-treatment of COX-2 inhibitor for LPS treatment and by treatment of anti-TNF α antibody for RS treatment. These results suggest that acute inflammation suppresses behavioral sensitization, and the mechanism of this suppression may differ depending on the type of inflammation.

研究分野：精神神経学

キーワード：統合失調症 覚せい剤モデル 炎症 拘束ストレス リポ多糖

1. 研究開始当初の背景

近年、統合失調症患者の末梢血で免疫・炎症因子異常がみられること、脳内細胞の一つであるマイクログリアが過活性になっていることが報告されていることから、脳内の炎症反応や免疫系の異常を統合失調症の発症や症状増悪の一因とする脳内炎症仮説が注目されている。

ドパミン(DA)やグルタミン酸(Glu)は統合失調症の病態と関連性の高い神経伝達物質であり、これらの働きは脳内の炎症反応によって変容することが報告されているが、臨床研究では脳内の炎症反応とこれらの神経伝達物質が介在する神経機能との相互的な影響を評価することは困難である。さらに、統合失調症において、脳内炎症の有無や炎症性サイトカインの発現量、抗炎症薬の反応性には大きな個人差が認められるが、その原因は未だ明らかとなっていない。しかしながら、臨床研究では統合失調症に対する脳内炎症の影響を病期や症状に切り離して評価することが難しく、個体差に影響を与える因子の検索は困難である。これらの臨床研究の限界を踏まえると、均一性の高い(DAあるいはGlu仮説に基づく)疾患モデル動物を用いて、行動変容・炎症性サイトカインの発現量・マイクログリアの形態変化を病期や症状毎に切り離して評価する基礎研究の実施が望まれるが、これらの観点から検討を行った研究は未だない。

2. 研究の目的

実臨床では、Methamphetamine (METH) などの覚醒剤によって誘発される精神症状が統合失調症の症状と酷似することが知られており、この現象を基礎研究で応用した METH モデルは統合失調症の病態の一部を反映する可能性があるとして、創薬研究などに広く用いられてきた。METH が精神病様症状を誘発させる作用は脳内の DA 放出促進に起因すると考えられており、METH モデルは先の DA 仮説を反映したモデルであると考えられる。そこで本研究では METH の反復投与することによって作成される統合失調症モデル動物を用いて、脳内炎症が統合失調症の症状に与える影響を検証した。

3. 研究の方法

METH モデルは6-7週齢のC57BL/6J雄性マウスに1 mg/kg のMETHを5日間連日反復投与することで作成した。行動評価は、最終投薬から7日間の休薬期間を設けた後、再度同量のMETHを投与し、統合失調症の陽性症状様の行動応答である行動感作を誘発し、行動感作による行動量の増加を指標に行った。急性炎症が精神症状に与える影響を検証するため、行動感作を誘発する4時間前に少量(1 µg/kg)のリポポリサッカライド(LPS)の腹腔内投与あるいは2時間の拘束ストレス(Restraint stress; RS)を行うことで炎症を惹起させ、行動感作への影響を評価した。さらに、炎症が行動感作に示す作用の機序を検証するため、LPS投与やRS処置を行う直前にToll様受容体(TLR)4の阻害薬(TAK-242)、抗TNF-α抗体(エタネルセプト)、COX-1阻害薬(ピロキシカム)、COX-2阻害薬(ニメスリド)を投与し、炎症が行動感作へ与える作用の変化を評価した。

4. 研究成果

1) LPS投与群およびRS処置群はそれぞれの対照群と比較して、行動感作が抑制されることが明らかとなった(図1)。

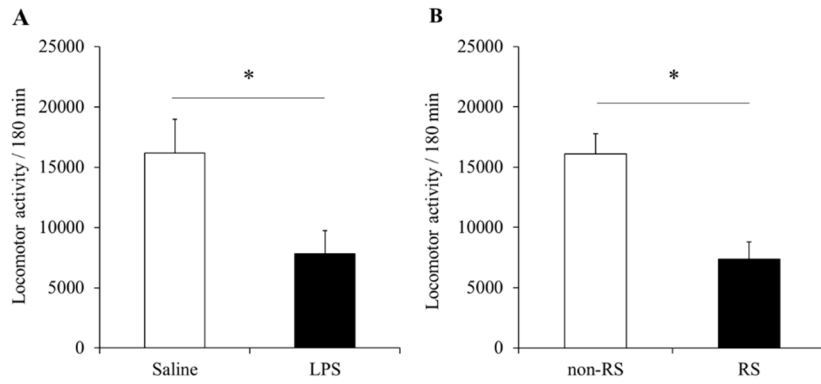


図1 行動感作に対する LPS 前投与および RS 前処置の影響

2) TLR4 阻害薬の投与によって、LPS 投与群(図 2A)、RS 処置群(図 2B)の行動感作の抑制作用が阻害されることが明らかとなった。

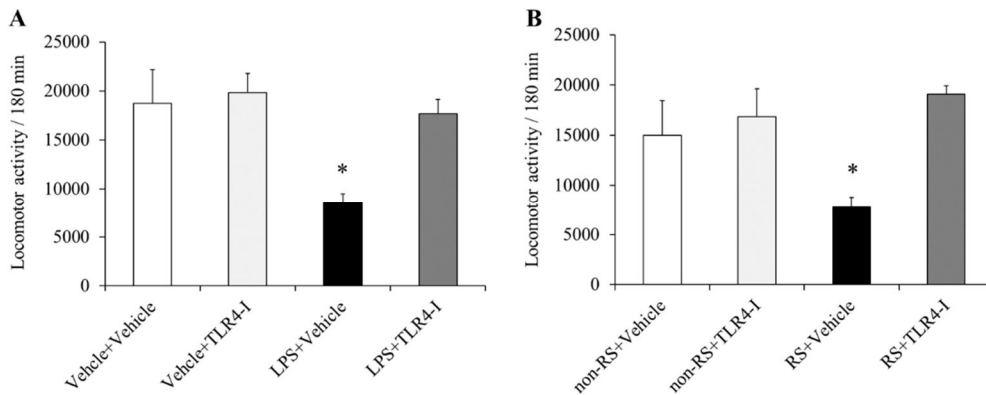


図2 LPS 前投与および RS 前処置による行動感作の抑制作用に対する TLR4 阻害薬の効果

3) 抗 TNF- α 抗体の投与は LPS 投与群における行動感作の抑制作用には影響を与えなかったが (図 3B)、RS 処置群ではこの作用が阻害されることが示された (図 3A)。

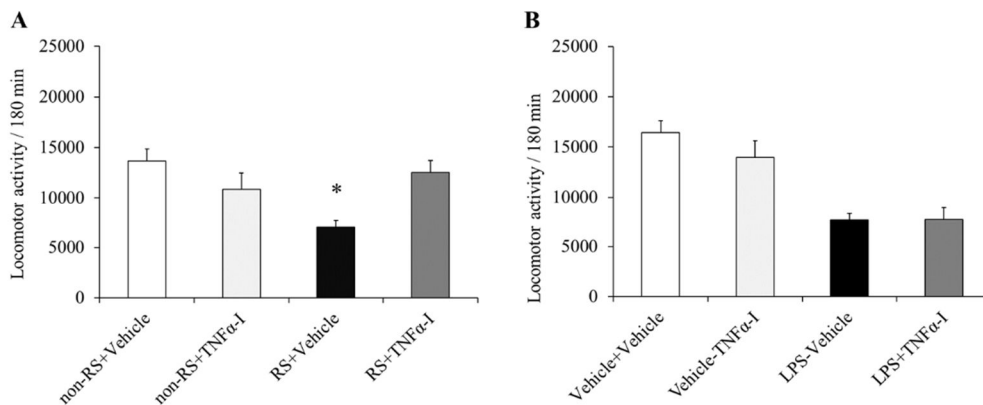


図3 LPS 前投与および RS 前処置による行動感作の抑制作用に対する抗 TNF- α 抗体の効果

4) COX-1 阻害薬および COX-2 阻害薬の投与は、RS 処置群における行動感作の抑制作用に影響を与えなかったが(図 4A)、LPS 投与群においては、COX-2 阻害薬がこの作用を阻害することが示された (図 4B)。

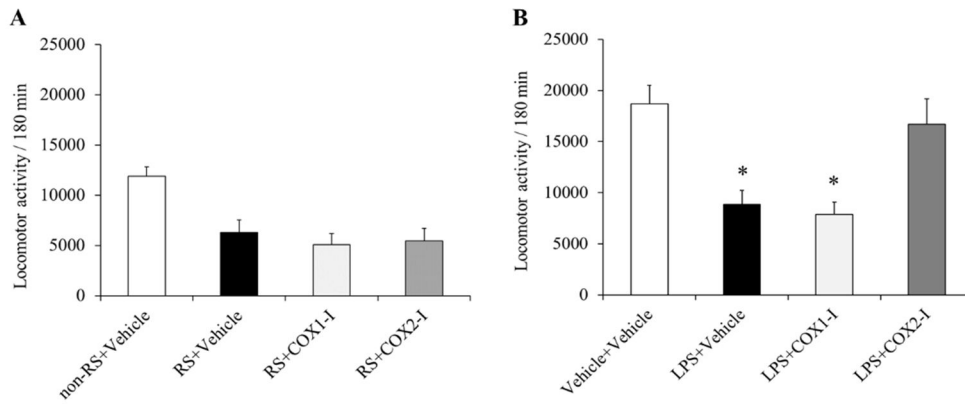


図 4 LPS 前投与および RS 前処置による行動感作の抑制作用に対する COX 阻害薬の効果

これらの結果から、急性の軽微な炎症はその統合失調症の陽性症状様の行動応答に対して、抑制的に作用する可能性があり、さらに炎症の種類によって、精神症状に対する作用のメカニズムが異なる可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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	石川 修平 (Ishikawa Syuhei) (30880091)	北海道大学・大学病院・助教 (10101)	

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