

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591683

研究課題名(和文) 気分障害の脳情報伝達不均衡仮説に基づく内在性神経幹細胞活性療法の可能性

研究課題名(英文) The possibilities of activated endogenous neural stem therapy based by imbalanced signal transduction in mood disorder

研究代表者

小澤 寛樹(OZAWA, Hiroki)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授

研究者番号：50260766

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：気分障害におけるG蛋白質機能を介した脳内情報伝達系(セカンドメッセンジャー系)不均衡仮説を臨床的に実証するため、内在性神経幹細胞を活性化する薬剤の影響と神経幹細胞の代謝に関連する ω -3脂肪酸の生物学的指標としての可能性を検討した。結果は精神疾患、特に気分障害の難治化のプロセスに内在性神経幹細胞の分化・増殖能といった神経細胞代謝が深く関り、ここを作用点とした薬剤が新規気分障害治療薬としての可能性を有していると推察された。

研究成果の概要(英文)：The psychostimulant methylphenidate (MPH) is the first choice of drug treatment in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) including depression state. We examined the influences of an acute treatment with MPH on the differentiation and proliferation of murine neural stem cells (mNSC). We found that MPH enhanced neuronal differentiation and inhibited neural proliferation. Moreover, ADHDs with depressive state were lower in ω -3 fatty acid and modified electroconvulsive therapy for the treatment of refractory schizophrenia-like psychosis associated with Huntington's disease. Taken together, these results suggest NSC is a key element for a pathophysiology of neuropsychiatric disorders including mood disorders.

研究分野：精神神経科学、精神薬理学

キーワード：神経幹細胞 気分障害 培養細胞 神経新生 変性疾患 メチルフェデート ADHD オメガ3脂肪酸

1. 研究開始当初の背景

気分障害の病態において神経可塑的背景がその原因や難治化に深く関与し、特に神経細胞新生に関わる内在性神経幹細胞がそのターゲットとして重要視されている。

2. 研究の目的

上記のことに背景に我々が提唱した気分障害におけるG蛋白質機能を介した脳内情報伝達系(セカンドメッセンジャー系)不均衡仮説を臨床的に実証するため、内在性神経幹細胞を活性化する3系統の薬剤を気分障害(うつ病)患者に投与し、その臨床効果を明らかにする。同時に気分障害の診断・治療予測に関連する生物学的マーカーの検索及び基礎的実験として神経幹細胞における各薬剤の反応の違いを比較検討することを目的に研究を実施した。

3. 研究の方法

胎生マウスの海馬培養細胞より神経幹細胞を単離し、Lab-tek chamber slideに細胞を播種させ4日間メチルフェニデート存在化で増殖・分化能を存在下、非存在下で比較検討した。

ADHDと診断された患者の血漿 脂肪酸はガスクロマトグラフィーで測定した。

4. 研究成果

神経幹細胞に向精神薬の効果を確認するためADHDに広く用い入れられ治療抵抗性うつに有効なメチルフェニデート(MPH)について、胎生マウスの海馬培養細胞より神経幹細胞を単離し、Lab-tek chamber slideに細胞を播種させ4日間メチルフェニデート存在化で増殖・分化能を存在下、非存在下で比較検討した。臨床血中濃度であるMPH 1-10nMにおいては幼若神経細胞が増加し、100nMの高濃度では減弱した。一方、どの濃度においてもグリア細胞の分化には影響せず、増殖に関してはBrdU陽性細胞はすべての濃度において減少していた。上記の結果はMPH治療濃度においては神経細胞の分化は促進し、高濃度では抑制し、グリアへの分化には影響が少なかった。増殖能に関しては抑制的であることを示唆している。この結果をJournal of Molecular Psychiatryに掲載した。さらに、MPHの投与しているADH患者において血中脂肪酸のうち、EPAおよびEPA/AA比の検査値に低い傾向が見られた。このことは、神経新生との関連性が報告されている3脂肪酸と内在性神経幹細胞の関連性が示唆される。また、気分障害に有効な修正型通電療法が変性疾患であるハンチントン舞踏病の臨床症状を劇的に改善させたことを報告した。このことは精神疾患の病因の背景に緩やかな神経細

胞の変性、すなわち内在性の神経幹細胞の代謝が深く関連していることを示唆していると考えられ、これらの結果は精神疾患、特に気分障害の難治化のプロセスに内在性神経幹細胞の分化・増殖能といった神経細胞代謝が深く関り、ここを作用点とした薬剤が新規気分障害治療薬としての可能性を有していると推察された。

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12件)

久保達哉, 森本芳郎, 田中大三, 大橋愛子, 杉本流, 黒滝直弘, 小澤寛樹:ベンゾジアゼピン系薬およびmECTでの治療にて改善した緊張病(カタトニア)症候群の2症例, 精神科 24(4): 468-492, 2014 査読有

福田和久, 船本優子, 生塩詞子, 井川掌, 井上統夫, 金子賢一, 田中克己, 岩永竜一郎, 木下裕久, 黒滝直弘, 今村明, 中根秀之, 小澤寛樹:長崎大学病院性同一性障害外来における受診者の特徴, GID学会誌 2014 査読有

小澤寛樹:上海シンドローム-グローバルの視点から- 心と文化 13巻(2), p80-84, 2014 査読無

Iwanaga R, Tanaka G, Nakane H, Honda S, Imamura A, Ozawa H. Usefulness of near-infrared spectroscopy to detect brain dysfunction in children with autism spectrum disorder when inferring the mental state of others. Psychiatry Clin Neurosci. 67(4):203-9.2013 査読有
Nakano T, Ono S, Yamaguchi J, Sugimoto R, Yamaguchi N, Morimoto Y, Kubo T, Ozawa H, Kurotaki N. Modified electroconvulsive therapy for the treatment of refractory schizophrenia-like psychosis associated with Huntington's disease. Journal of Neurology. 260(1):312-4, Jan, 2013. 査読有

Iguchi A, Senjyu H, Hayashi Y, Kanada R, Iwai S, Honda S, Kitagawa C, Ozawa H, Rikitomi N:Relationship Between depression in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Percent FEV₁, BODE Index, and Health-Related QOL. RESPIRATORY CARE (58)2. 334-339,2013 査読有

黒滝直弘, 小野慎二, 杉本流, 今村明, 木下裕久, 小澤寛樹:家系内発症例の解析による統合失調症の異種性につ

いて．臨床精神病理(0389-3723)34(1)
p128-129. 2013. 査読無
黒滝直弘，小野慎治，小澤寛樹，吉浦孝一郎：発作性運動誘発性舞蹈アトローゼの分子メカニズム．神経内科
79(6):719-725, 2013 査読無
Ono S, Yoshiura K, Kinoshita A, Kikuchi T, Nakane Y, Kato N, Sadamatsu M, Konishi T, Nagamitsu S, Matsuura M, Yasuda A, Komine M, Kanai K, Inoue T, Osamura T, Saito K, Hirose S, Koide H, Tomita H, Ozawa H, Niikawa N, Kurotaki N. Mutations in PRRT2 responsible for paroxysmal kinesigenic dyskinesias also cause benign familial infantile convulsions. J Hum Genet. 2012;57(5):338-41. 査読有
Ono S, Yoshiura K, Kinoshita A, Kikuchi T, Nakane Y, Kato N, Sadamatsu M, Konishi T, Nagamitsu S, Matsuura M, Yasuda A, Komine M, Kanai K, Inoue T, Osamura T, Saito K, Hirose S, Koide H, Tomita H, Ozawa H, Niikawa N, Kurotaki N. Mutations in PRRT2 responsible for paroxysmal kinesigenic dyskinesias also cause benign familial infantile convulsions. J Hum Genet. 2012;57(6):399 査読有
H.kinoshita, Y.Nakane, H.Nakane, H Ichinose, Y.Ohta, S Honda, H Ozawa.: Nagasaki. Schizophrenia study-Relationship between DUP and some factors.Early Intervention in Psychiatry .Vol6 Supplement 1. P61.2012 査読無
H.kinoshita, H.Nakane, A. Ohtsuru, G H Bahn, Y Shibata, H.Ozawa, S. Yamashita.:Mental health status of Atomic-bomb survivors-A survey in Korea 2008. Asia-Pacific Psychiatry.V4.Supplement1・P156.2012 査読無

[学会発表](計20件)

H. Kinoshita, S.Nonaka, H.Ozawa et.al.: Psychiatric problems of victims from the volcanic disaster of Mt.Unzen Fugendake in Japan.-from the investigation 15 years after the disaster-. WPA Section on Epidemiology and Public Health -2014 Meeting .2014 (奈良県・奈良市) 10月15日
小澤寛樹：グローカリゼーションにおける内観療法の意義.第17回日本内観医学会 2014 (奈良県・奈良市) 10月18日.
山口尚宏，森本芳郎，小野慎治，松本一隆，松本俊二，中根秀之，今村明，黒滝直弘，吉本静志，中根允文，岡崎祐士，小澤

寛樹: O15-2. マウスにおける低濃度リチウム長期投与による衝動性の変化の検討, 第36回日本生物学的精神医学会, 2014. (奈良県・奈良市) 9月29日
吉田真太郎，山口尚宏，橋口知幸，楠本優子，岩倉由佳，黒滝直弘，小澤寛樹: 長崎大学病院精神神経科におけるラモトリギンの使用状況～抗うつ薬の減量効果をふまえて～, 第24回日本臨床精神神経薬理学会, 第44回日本神経精神薬理学会合同年会, 2014. (愛知県・名古屋市) 11月20日
小林典子，田山達之，鬼塚英美，久保達哉，黒滝直弘，小澤寛樹: 留学生のメンタルヘルスにおける問題点～双極性感情障害を発症し入院に至った一例から～, 第67回九州精神神経学会, 第60回九州精神医療学会, 2014. (福岡県・福岡国際会議場) 12月4日
Yuko Kusumoto, Tatsugen Nan, Seiji Moriwaki, Hiroki Ozawa: Mental Health of Japanese Expatriates in China.4th World Congress of Asian Psychiatry.2013 (タイ・バンコク) 8月23日
宮崎弘美，小澤寛樹：産後の抑うつ状態の女性に対する心理援助を目指して 夫の態度が産後の抑うつ状態に及ぼす影響．第66回九州精神神経学会,2013 (鹿児島県・かごしま文化交流センター) 11月8日
岩永 健，山口尚宏，鬼塚英美，吉田真太郎，小野慎治，久保達哉，黒滝直弘，小澤寛樹：クロザリル使用の症例報告．第66回九州精神神経学会,2013(鹿児島県・かごしま文化交流センター) 11月8日
小柳 幸，田中大三，大橋愛子，杉本流，黒滝直弘，小澤寛樹：認知症精査のための入院中に初回てんかん発作を来たした一例．第66回九州精神神経学会, 2013 (鹿児島県・かごしま文化交流センター) 11月7日
松坂雄亮，加藤慎介，久保達哉，杉本流，黒滝直弘，小澤寛樹：PTSDとの鑑別を要したレビー小体型認知症の一例．第66回九州精神神経学会,2013 (鹿児島県・かごしま文化交流センター) 11月7日
加藤慎介，久保達哉，杉本 流，小澤寛樹：浸透圧性脳症に起因する一過性の錯乱状態を呈した一例.第66回九州精神神経学会, 2013 (鹿児島県・かごしま文化交流センター) 11月8日
福田和久，寺岡征太郎，岩倉由佳，楠本優子，船本優子，一ノ瀬仁志，木下裕久，黒滝直弘，今村 明，小澤寛樹：長崎大学病院精神科神経科における自殺未遂者支援の取り組み.第37回日本自殺予防学会総会.2013(秋田県・秋田総合保険セン

ター)9月13日
米澤 健、岩倉由佳, 草野優香, 小澤寛樹: 小児 ADHD 患者における atomoxetine および methylphenidate の有用性. 第 23 回日本臨床精神薬理学会・第 43 回日本神経精神薬理学会合同年会 2013 (沖縄県・沖縄コンベンションセンター) 10月24日

小澤寛樹: 蝕ばまれゆく在留邦人の心~ 日中間の経済関係に佇む光と影 第 108 回日本精神神経学会学術総会. 2012(北海道・札幌コンベンションセンター)

楠本優子, 小澤寛樹: 中国における EAP 活動 第 108 回日本精神神経学会学術総会 2012 (北海道・札幌コンベンションセンター) 5月24日

足立利幸, 小野慎治, 中野 健, 菊池妙子, 富田博秋, 加藤進昌, 黒滝直弘, 小澤寛樹: 発作性運動誘発性ジスキネジア 日本人家系による遺伝学的解析 第 108 回日本精神神経学会学術総会 2012(北海道・札幌コンベンションセンター) 5月25日

小澤寛樹, 平谷眞一, 楠本優子, 南 達元: 内観療法の可能性 上海クリニックからの考察 - 第 15 回日本内観医学会大会 2012 (東京都・文京区) 10月19日

田中大三, 久保達也, 蓬萊彰士, 安藤幸弘, 小澤寛樹, 黒滝直弘: mECT 時にサクシニルコリン投与により CPVT を来たした一例 第 65 回九州精神神経学 2012 (大分県・大分市) 10月25日

吉田真太郎, 小野慎治, 杉本 流, 黒滝直弘, 今村 明, 小澤寛樹: 統合失調症一卵性双生児不一致例における次世代シーケンサーを用いたゲノム差異の検証 第 65 回九州精神神経学会, 2012 (大分県・大分市) 10月25日

久保達也, 森本芳郎, 山口尚宏, 杉本 流, 小野慎治, 黒滝直弘, 小澤寛樹: mECT により症状の改善を認めたレビー小体型認知症の 2 例 第 65 回九州精神神経学会, 2012 (大分県・大分市) 10月26日

〔図書〕(計 5 件)

小澤寛樹: メンタルヘルス診療の新たな展開()グローバル・メンタルヘルス(ドクターサロン 58 巻 10 月号, キョーリンメディカルサプライ株式会社, 東京, 所収)2014, pp.47-50

小澤寛樹: 精神と栄養~メンタルヘルスの新たな視点~, 医薬ジャーナル社, 大阪 2013, pp.1-202

小澤寛樹: 上海メンタルクライシス 海外日本人ビジネスマンの苦悩 (監修 小澤寛樹)長崎新聞新書 025 2012, pp1-182

小澤寛樹: シネマサイキアトリー 映画からみる精神医学(代表監訳 小澤寛樹)中外医学社 2012, pp1-314

小澤寛樹: 巻頭言 海外生活とメンタルヘルス 在留邦人を取り巻く諸相- 最新精神医学(17) 5. 2012, p407

〔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:
出願年月日:
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

小澤 寛樹 (OZAWA, Hiroki)
長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授
研究者番号: 5 0 2 6 0 7 6 6

(2)研究分担者

木下 裕久 (KINOSHITA, Hirohisa)
長崎大学・病院(医学系)・講師
研究者番号: 1 0 3 8 0 8 8 3

黒滝 直弘 (KUROTAKE, Naohiro)
長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・講師
研究者番号: 2 0 4 2 3 6 3 4

今村 明 (IMAMURA, Akira)
長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・准教授
研究者番号: 4 0 3 2 5 6 4 2

巽 理恵 (TATSUMI, Rie)
長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・助教
研究者番号: 4 0 5 8 4 7 2 7

(3)連携研究者

なし()

