

第 104 回日本精神神経学会総会

精神医学奨励賞受賞講演

非定型抗精神病薬の活性化ミクログリア への作用から統合失調症の病態機序を探る

加藤 隆 弘 (九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野)

受賞挨拶

受賞に際して、ひとこと御礼申し上げます。このたびは、栄誉ある精神医学奨励賞を賜りました。理事長の小島卓也先生、選考委員長の中村純先生をはじめとされる日本精神神経学会の諸先生方に厚く御礼申し上げます。今回の受賞論文¹⁰⁾の研究は、いうまでもなく、私一人の成果ではありません。私の所属する九州大学の多くの先生方との共同の成果であります。主任教授の神庭重信先生、研究チームの門司晃講師、そして、実験手法を一から教えて下さった橋岡禎征先生、そのほか、九州大学精神科の皆様へ御礼申し上げます。他にも、多方面から多くの先生方のお力添えを頂けたことが本研究の基盤になっていると存じております。この場を借りて、御礼申し上げます。

はじめに

精神医学は、遺伝子、細胞レベルから脳、社会、文化におよぶ広大な世界を対象としておりますが、九州大学精神科の教室的伝統は、それらを単独に別々に扱うというよりはそれら各々の領域を深め、かつ、橋渡しの扱うところにあります¹⁹⁾。私は現在、九州大学精神科で臨床・研究に携わっておりますが、大学院に進学するまでは基礎研究には全く無縁でして、精神病理グループの中で力動精神医学に興味関心を抱き、難治性統合失調症の治療などに試行錯誤しておりました。そうした日常臨床の中で「統合失調症の急性状態では、脳内で何らかの炎症活動が起こっているのではないかと

非定型抗精神病薬には炎症活動を消火するような作用があるのではないかと」と素朴なイメージが湧いていました。私は大学院進学に際して、九州大学精神科の伝統に則り、基礎研究もやってみようと漠然と考えていました。当時アルツハイマー病の基礎研究を推進していた分子細胞グループ・チームの門司晃先生から、ミクログリアこそが「脳内の炎症活動における主役となる細胞である」と教わったのを機に、日常臨床での素朴な疑問を基礎科学の分野で解明できるかも知れないと希望と期待を抱き、門司先生率いる分子細胞グループに入り、現在に至っております。

ミクログリアとは

ミクログリアは、語源を Glue (のり・接着剤) に辿るグリア細胞の一種で、脳内全細胞の 5~15% を占めています。中枢神経系において唯一の中胚葉由来細胞で、活性状態ではマクロファージと類似した性質を呈し、炎症性サイトカインやフリーラジカルといった細胞障害性因子を産生することを通じて中枢神経系における自然免疫 (innate immunity) を司っています。こうした細胞障害性因子を介して、アルツハイマー病・パーキンソン病・多発性硬化症などの神経変性疾患の病態に深く関与しています^{19,20)}。

統合失調症の病態仮説の変遷

そこで、私はこのミクログリアが神経変性疾患と同様に統合失調症の病態にも関与しているかも

しれないと仮定しました。そもそも、近代精神医学の基礎を築いたクレペリン・Eは、統合失調症を、青年期に発症し最終的には荒廃に至るという臨床的観察を元に、認知症とならぶ進行性疾患の一つと想定し早発性痴呆 (Dementia Praecox) と命名していたわけで、当時は進行性脳疾患仮説に基づいて統合失調症研究が推し進められていました^{11,12)}。国内では、うつ病の執着気質を提唱した業績で名高い九州大学精神科二代目教授下田光造先生が、統合失調症の多数の剖検脳をもとに神経病理学研究を精力的に行っていました。下田先生は第11回日本医学会総会演説²⁵⁾において「精神分裂病が器質的疾患であるという解剖的根拠を未だつかみ得ない」と結論づけました。こうして、統合失調症の神経変性疾患仮説は否定的見解となり、その後、統合失調症の神経病理学的研究は衰退し、「統合失調症は、神経病理学者の墓場」とまで呼ばれるようになったようです。

しかし、1980年代以降のCT, MRIなどを用いた脳画像研究により、アルツハイマー病などの神経変性疾患ばかりでなく統合失調症でも進行性脳萎縮が認められ、統合失調症が神経変性疾患の側面を有する可能性が示唆されてきました^{14,24)}が、その病態機序は依然解明されておられません。

こうした状況下、統合失調症で、血清中の炎症性サイトカインの増加^{16,30)}やNitric Oxide (以下, NO) 濃度の増加⁹⁾を認めたという神経免疫系の異常が多く報告されており、神経免疫システムの活性化が統合失調症の病態に関与していることが強く示唆されますが⁵⁾、中枢神経系においては、ミクログリアこそが神経免疫系システムの活性化に強く関与しているのです。近年になり、ミクログリア活性化と統合失調症との関連を直接的に示唆するPETを用いた生体脳研究や死後脳研究も報告されています^{23,29)}。例えば、統合失調症ないしはうつ病における自殺者脳では、前頭前野背外側部や前部帯状回などで、活性化ミクログリアが増加していたという報告です^{26,27)}。こうした報告は、ミクログリアの活性化が、統合失調症など精神病の病態に関与していることを示唆して

いると考えられます。

非定型抗精神病薬の脳保護作用

他方、統合失調症の治療では神経免疫系システムを介した脳保護作用のある薬剤が有効かもしれないという報告があります。免疫抑制作用・抗炎症作用を有するCOX₂阻害薬^{1,21)}や、皆さんよくご存じの抗生物質ミノサイクリンの追加投与によって精神病症状が改善したことを最近、島根医科大学の宮岡剛先生らが報告されました²⁰⁾。このミノサイクリンは、ミクログリア活性化の強い抑制作用などを介して神経保護作用を示すことが近年明らかになってきております。したがって、こうした報告から推定されることは、ミクログリアの活性化を抑制する薬剤が統合失調症の治療に有用ではないかということです。

非定型抗精神病薬は陽性症状のみならず陰性症状にも有効で、現在、統合失調症の薬物療法の主流になっておりますが、その脳内作用機序は十分には解明されておられません。脳画像研究では、ハロペリドール投与群に較べて、オランザピン・リスペリドン投与群では、統合失調症患者の脳の進行性萎縮を抑制することがMRIで確認されており^{4,7,15,18)}、非定型抗精神病薬は脳保護的に作用しているようです。さらには、クロザピン・リスペリドンが統合失調症患者の血清中のIL-2, IL-6およびTNF- α 濃度を減少させた¹⁷⁾という報告などから、非定型抗精神病薬の脳保護作用が神経免疫系反応を介している可能性が示唆されていま

統合失調症のミクログリアを介した 神経免疫異常仮説

統合失調症の脳研究において、神経細胞障害、白質病変、神経新生抑制などが病態機序に関与していることが近年注目されています。基礎実験では、神経細胞・オリゴデンドロサイト・神経新生の障害に炎症性サイトカインやフリーラジカルが関与していることが証明されつつあります。以上の知見より、私達は、「炎症性サイトカインやフ

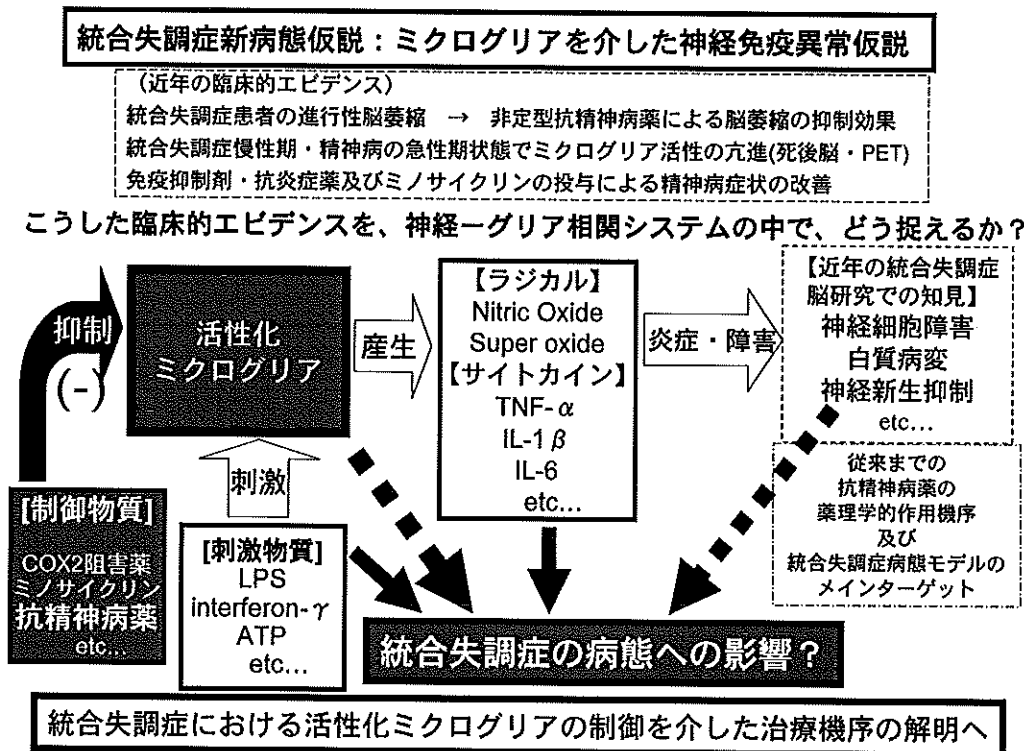


図1 統合失調症のミクログリアを介した病態仮説・治療仮説

リーラジカルの産生源であるミクログリアの活性化が、統合失調症の病態機序に関与しているのではないかと、そして、非定型抗精神病薬は、ミクログリア活性化抑制作用を通じて、結果的に脳保護的に作用しているのではないかと仮説を立てました(図1)。

実験の方法と結果

第一段階

この仮説を解明のために、まず、定型抗精神病薬の代表的薬剤であるハロペリドールと、陽性症状のみならず陰性症状にも有効であり副作用も少ないという実績から、現在、広く処方される代表的な非定型抗精神病薬リスベリドンを用いて、*in vitro*系で、インターフェロン(以下、IFN)- γ 活性化ミクログリア(名古屋大学澤田誠教授の御厚意により御提供頂いているマウス6-3細胞株)が産生する炎症性サイトカイン(IL-1 β , IL-6,

TNF- α)の測定(ELISA)や一酸化窒素(NO)の測定(Griess法)を通じて比較検討しました。この研究では、門司晃先生にプロトコル作成段階から指導していただき、橋岡禎征先生に実験手技を一から教わりました。

結果ですが、まず、ハロペリドール・リスベリドンが実験条件下で細胞生存に明らかな影響を与えないことを確認しました(MTT法)。IFN- γ によって活性化されたミクログリアに対して、リスベリドン及びハロペリドールは、ともに、NOの産生を抑制し、誘導型NO合成酵素(iNOS)の発現も抑制しました。抑制効果は、リスベリドンの方が、ハロペリドールに較べて、有意に強いことが判明しました。IFN- γ 活性化ミクログリアの産生する炎症性サイトカイン(IL-1 β , IL-6, および、TNF- α)に対する抑制効果は、ハロペリドールよりもリスベリドンの方が有意に強い結果となりました。総合すると、リスベリドン

は、ハロペリドールに較べて、IFN- γ 活性化ミクログリアに対して、より強力な抑制効果を示しました。

従来、抗精神病薬は、神経細胞及びシナプス間のネットワークを含む神経回路にもっぱら作用するといわれており、最近までグリア細胞を含む他の細胞への影響はほとんど考慮されない状況でしたが、今回の *in vitro* 実験の結果では、抗精神病薬、特に、非定型抗精神病薬であるリスベリドンが、直接的にミクログリアの活性化を抑制することにより、抗炎症的に作用していることが判明しました¹⁰⁾。

第二段階

次に私達は、ほかの非定型抗精神病薬の影響を同様の実験系で調べました。当時、上海精神衛生中心から九州大学精神科に一年間留学されていたベン・セン先生が短期間で精力的に実験に取り組み、リスベリドンと同様にクエチアピン・ペロスピロン・ジプラシドンがミクログリア活性化による NO・TNF- α 産生を抑制することを明らかにしました⁹⁾。こうして、ドーパミン D₂ 受容体拮抗薬に属する非定型抗精神病薬では、概してミクログリア活性化に対して抑制的に働くことが判明しました。

第三段階

さて、ドーパミン D₂ 受容体拮抗薬が抗精神病作用を有する事実から、統合失調症の病態仮説においては依然強い影響力を持つドーパミン仮説ですが、ミクログリアには種々の受容体を発現しており²²⁾、最近ではドーパミン D₂ 受容体も有することが明らかになりました⁶⁾。私達が用いている細胞株においても RT-PCR 法で、D₂ 受容体が存在することが判明しました。

そこで私達は、D₂ 部分作動薬でありながら抗精神病作用を有するユニークな非定型抗精神病薬アリピプラゾールの活性化ミクログリアに対する影響を調べました⁹⁾。結果ですが、活性化ミクログリア由来の NO・TNF- α 産生を、抗精神病作

用を有しない D₂ 受容体完全作動薬キンピロールでは抑制しませんでした。D₂ 部分作動薬であるアリピプラゾールでは有意に抑制しました。さらに、この抑制効果には、アリピプラゾールによる細胞内カルシウムイオン濃度上昇の制御が介在していることを神経生理学に精通している溝口義人先生の協力で解明することができました⁹⁾。

考 察

今回私達は、IFN- γ 活性化ミクログリア由来の炎症性サイトカイン・NO を非定型抗精神病薬リスベリドン、クエチアピン、ペロスピロン、ジプラシドン、及び、アリピプラゾールが抑制することを *in vitro* 実験で明らかにしました。私達の報告以外にも、脳保護作用が示唆されるオランザピンなどの抗精神病薬がミクログリア活性化に対して抑制効果を有するという *in vitro* 研究が報告されています⁸⁾。従って、これまでの知見と *in vitro* 研究の結果を総合すると、統合失調症におけるミクログリア活性化を介した神経免疫異常仮説、及び、活性化ミクログリアの制御を介した抗精神病薬の薬理学的作用機序仮説が提唱されると私達は考えております (図 1)。つまり、病態仮説としては、統合失調症の病態に大きく影響を及ぼしていると現在考えられている(1)神経細胞障害・(2)オリゴデンドロサイト障害(白質病変)・(3)神経新生抑制が、活性化ミクログリアが産生する炎症性サイトカインやフリーラジカルを介して引き起こされているのではないかと神経免疫異常仮説です。そして、こうした障害の元になると想定されるミクログリアの活性化を、ドーパミン受容体作動・拮抗作用によらず多くの非定型抗精神病薬が直接的に抑制することが、結果的に脳保護的に働いているかもしれないという治療仮説であります。今後、これらの仮説を解明するために、*in vivo* 実験などを用いて、検証していく予定です。

おわりに

最後になりますが、私達のこれまでの研究を支

表1 共同研究者

【九州大学 精神科】
・研究統括：神庭重信 教授
・分子細胞グループ：門司 晃 講師 (研究主任)
溝口義人 先生 (神経生理学：Ca ²⁺ 測定)
堀川英喜 先生 (大学院生)
・神経化学グループ：本村啓介 先生, 櫻井 修 先生, 他
【九州大学 神経病理学教室】
岩城 徹 教授, 鈴木 論 准教授, 関 善弘 先生 (大学院生)
【九州大学 神経解剖学教室】
神野尚三 講師
【九州大学 薬学部 (レドックスナビ)】
内海英雄 教授, 安川圭司 先生
【海外】
プリティッシュ・コロンビア大学 (カナダ)：橋岡禎征 先生
上海精神衛生中心 (中国)：Bian Qian 先生

えてくれた,そして,今後の研究を推進してくれる共同研究者をご紹介します(表1)。私達の研究はまだ始まったばかりであります。今日の日を胸に刻みつつ,また明日からの精進を誓いたいと存じます。ご清聴ありがとうございました。今後とも皆様の御指導・御鞭撻の程,よろしくお願い申し上げます。

文 献

- 1) Akhondzadeh, S., Tabatabaee, M., Amini, H., et al.: Celecoxib as adjunctive therapy in schizophrenia: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Schizophr Res*, 90; 179-185, 2007
- 2) Akyol, O., Herken, H., Uz, E., et al.: The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients. The possible role of oxidant/antioxidant imbalance. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26; 995-1005, 2002
- 3) Bian, Q., Kato, T., Monji, A., et al.: The effect of atypical antipsychotics, perospirone, ziprasidone and quetiapine on microglial activation induced by interferon-gamma. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32; 42-48, 2008
- 4) Chakos, M.H., Schobel, S.A., Gu, H., et al.: Duration of illness and treatment effects on hippocampal volume in male patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 186; 26-31, 2005
- 5) Drzyzga, L., Obuchowicz, E., Marciniowska, A., et al.: Cytokines in schizophrenia and the effects of antipsychotic drugs. *Brain Behav Immun*, 20; 532-545, 2006
- 6) Farber, K., Pannasch, U., Kettenmann, H.: Dopamine and noradrenaline control distinct functions in rodent microglial cells. *Mol Cell Neurosci*, 29; 128-138, 2005
- 7) Girgis, R.R., Diwadkar, V.A., Nutche, J.J., et al.: Risperidone in first-episode psychosis: a longitudinal, exploratory voxel-based morphometric study. *Schizophr Res*, 82; 89-94, 2006
- 8) Hou, Y., Wu, C.F., Yang, J.Y., et al.: Effects of clozapine, olanzapine and haloperidol on nitric oxide production by lipopolysaccharide-activated N9 cells. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30; 1523-1528, 2006
- 9) Kato, T., Mizoguchi, Y., Monji, A., et al.: Inhibitory effects of aripiprazole on interferon-gamma-induced microglial activation via intracellular Ca(2+) regulation in vitro. *J Neurochem*, 106; 815-825, 2008
- 10) Kato, T., Monji, A., Hashioka, S., et al.: Risperidone significantly inhibits interferon-gamma-induced microglial activation in vitro. *Schizophr Res*, 92; 108-115, 2007
- 11) Kraepelin, E.: *Dementia Praecox and Para-*

phrenia. E & S Livingstone, Edinburgh, 1919

12) Kraepelin, E.: *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte* (6de druk), 1899

13) 九州大学精神医学教室ホームページ: <http://www.med.kyushu-u.ac.jp/psychiatry/>

14) Lieberman, J.A.: Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biol Psychiatry*, 46; 729-739, 1999

15) Lieberman, J.A., Tollefson, G.D., Charles, C., et al.: Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 62; 361-370, 2005

16) Lin, A., Kenis, G., Bignotti, S., et al.: The inflammatory response system in treatment-resistant schizophrenia: increased serum interleukin-6. *Schizophr Res*, 32; 9-15, 1998

17) Lu, L.X., Guo, S.Q., Chen, W., et al.: Effect of clozapine and risperidone on serum cytokine levels in patients with first-episode paranoid schizophrenia. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 24; 1251-1254, 2004

18) Massana, G., Salgado-Pineda, P., Junque, C., et al.: Volume changes in gray matter in first-episode neuroleptic-naïve schizophrenic patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol*, 25; 111-117, 2005

19) McGeer, P.L., Kawamata, T., Walker, D.G., et al.: Microglia in degenerative neurological disease. *Glia*, 7; 84-92, 1993

20) Miyaoka, T., Yasukawa, R., Yasuda, H., et al.: Possible antipsychotic effects of minocycline in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31; 304-307, 2007

21) Muller, N., Riedel, M., Scheppach, C., et al.: Beneficial antipsychotic effects of celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 159; 1029-1034, 2002

22) Pocock, J.M., Kettenmann, H.: Neurotransmitter receptors on microglia. *Trends Neurosci*, 30; 527-535, 2007

23) Radewicz, K., Garey, L.J., Gentleman, S.M., et al.: Increase in HLA-DR immunoreactive microglia in frontal and temporal cortex of chronic schizophrenics. *J Neuropathol Exp Neurol*, 59; 137-150, 2000

24) Salisbury, D.F., Kuroki, N., Kasai, K., et al.: Progressive and interrelated functional and structural evidence of post-onset brain reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 64; 521-529, 2007

25) 下田光造: 精神分裂病の病理解剖 (第11回日本医学会総会演説記録). *精神経誌*, 46; 557-572, 1942

26) Steiner, J., Bielau, H., Brisch, R., et al.: Immunological aspects in the neurobiology of suicide: elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide. *J Psychiatr Res*, 42; 151-157, 2008

27) Steiner, J., Mawrin, C., Ziegeler, A., et al.: Distribution of HLA-DR-positive microglia in schizophrenia reflects impaired cerebral lateralization. *Acta Neuropathol*, 112; 305-316, 2006

28) Stoll, G., Jander, S.: The role of microglia and macrophages in the pathophysiology of the CNS. *Prog Neurobiol*, 58; 233-247, 1999

29) van Berckel, B.N., Bossong, M.G., Boellaard, R., et al.: Microglia Activation in Recent-Onset Schizophrenia: A Quantitative (R)-[(11)C] PK11195 Positron Emission Tomography Study. *Biol Psychiatry*, 2008 (in press)

30) Zhang, X.Y., Zhou, D.F., Cao, L.Y., et al.: Changes in serum interleukin-2, -6, and -8 levels before and during treatment with risperidone and haloperidol: relationship to outcome in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 65; 940-947, 2004