

精神病発症とミクログリア活性化の関係：PET 研究

Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London

水野 裕也

1. 留学に至った経緯

私は慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室にて精神科医としてのトレーニングを積んだ後、これまで統合失調症患者を対象とした臨床研究に従事してきた。日々患者と向き合う中で生じた臨床疑問を大切に、これまで統合失調症患者における薬物療法の至適化^{1,2}、心理的レジリエンス（逆境を乗り越える力）^{3,4}、宗教性⁵などを課題とした研究を行ってきた。しかし、根本治療が存在しない統合失調症という病に対し、新規的な治療法を開発し、より多くの患者の生活の質の向上を図るためには、統合失調症の病態や回復過程、さらには脳自体の恒常性に関する生物学的側面を観察する力を習得する必要があることを痛感した。そこで、博士号取得後の研究では positron emission tomography (PET) を主とした脳画像研究の手法を習得し、かつ統合失調症の病態として近年注目されているミクログリア仮説について検証すべく、現在の研究室へ留学した。

2. 所属機関および研究室の特徴

私は平成 28 年 4 月から平成 30 年 3 月現在まで、英国の Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience (IoPPN), King's College London にて研究に従事している。IoPPN は、隣接する精神科病院である Maudsley Hospital の関連機関として約 100 年前に誕生し、以来精神疾患の解明、治療水準の向上、若手研究者・治療者双方の育成に大きく貢献してきた。IoPPN の一部門である Department of Psychosis Studies は統合失調症を含む精神病の病態解明と新規治療開発を使命とし、同分野の研究を世界的に牽引している。私が所属する研究室は Oliver Howes 教授を中心に約 20 名が在籍し、教授を含む多くの研究員が精神科医としてのバックグラウンドを有している。同研究室は PET を用いた統合失調症患者の分子イメージングを専門とし、約 10 年前より脳内ドパミン機能の異常に関する研究を軸としてきたが、近年ではグルタミン酸系やカンナビノイド系、ミクログリアなどに着目した研究へと対象領域が拡大している。

3. 研究の背景

統合失調症は、全世界の人口の約 0.7% が抱える慢性疾患であり⁶、精神障害による世界疾病負担の原因として第 3 位に挙げられる⁷。統合失調症の治療において主要な役割を果たすのが抗精神病薬であるが、現在の治療は対症療法に留まるだけでなく、幻覚や妄想など一部の症状に有効性が限られ、かつ 3 人に 1 人の割合で十分な治療効果が得られない⁸。より有効な治療薬を開発するためには、統合失調症の発症や病的体験の背景にある生物学的基盤を解明することが重要である。

近年、脳内の主たる免疫細胞であるミクログリアの機能異常が統合失調症の病因として注目されている。統合失調症における脳内の慢性炎症仮説は古くから存在するが⁹、近年のゲノムワイド関連解析で炎症過程に関わる遺伝子が統合失調症と密接に関連することが報告され¹⁰、統合失調症における炎症の役割が再注目されるに至った。周産期の母体感染による将来の統合失調症発症リスクの上昇¹¹、統合失調症患者における血液・髄液中の炎症性サイトカインの上昇^{12,13}、統合失調症患者の死後脳におけるミクログリア細胞の密度増加や炎症関連遺伝子の転写上昇など¹⁴、様々なエビデンスが統合失調症と中枢・末梢での炎症の関連を示している。動物実験においては、炎症を惹起することで活性化されたミクログ

リアが細胞傷害性のグルタミン酸やフリーラジカルを放出するだけでなく、シナプス剪定の異常をきたすことが報告され¹⁵、統合失調症患者における精神症状や脳体積減少との関わりが注目されている。

ヒトの脳内における活性化ミクログリアは 18 kDa translocator protein (TSPO) というタンパクを多く発現することから、TSPO を標的とする放射性リガンドを用いた PET 検査を行うことで、活性化ミクログリアを *in vivo* で定量化することが可能である¹⁶。統合失調症患者を対象とした初期の TSPO PET 研究では患者群における TSPO 信号の上昇が示されたが^{17,18}、その後の研究では必ずしも同様の結果は得られていない^{19,20}。また、統合失調症における TSPO 信号の上昇をミクログリア活性化ないし神経炎症と解釈すべきか否かは議論があり²¹、同患者群における TSPO 信号の病的意義に関して一定の結論は得られていない。

4. 留学先での主な研究

研究 1：精神病発症危険状態 (At-Risk Mental State, ARMS) および慢性期統合失調症患者を対象に、^[11C]PBR28 PET を用いて TSPO を定量化した観察研究

本研究の目的は、統合失調症患者の脳内においてミクログリア活性化がいつから始まり、精神症状の程度や脳体積、脳機能画像とどのように関連するかを明らかにすることである。統合失調症の診断が確定していない発症ハイリスク群においても、統合失調症患者と同様に TSPO 信号の上昇が認められるか否かを確認するため、これまでの研究で初めて ARMS 群を組み入れた。最終的に ARMS 群 14 名、慢性期統合失調症群 14 名、健常対照群 22 名が対象となった。^[11C]PBR28 を放射性リガンドとした TSPO PET、構造および機能画像を含む magnetic resonance imaging (MRI)、精神症状の評価を横断的に行った。

研究 2：発病後 5 年以内の統合失調症患者を対象に、二重盲検で Natalizumab を 3 ヶ月間投与し、^[18F]DPA-714 PET および髄液・血液中の炎症性サイトカインを前後で評価した介入研究 (Inflammatory Response in Schizophrenia, IRIS 研究)

本研究の目的は、統合失調症患者における TSPO 信号の上昇の病的意義を明らかにするため、1) ミクログリアに対して選択的な作用が期待されるモノクローナル抗体の Natalizumab 投与により TSPO の信号が低下するか、2) TSPO の信号の挙動が髄液・血液中の炎症性サイトカインの挙動とどのように関連するか、3) Natalizumab 投与および TSPO 信号の低下を経て最終的に精神症状が改善するか、を検証することである。Natalizumab は多発性硬化症およびクローン病の治療薬として英国で認可されているが、統合失調症患者における使用は世界初である。TSPO PET の放射性リガンドとして、^[11C]PBR28 よりも信号/ノイズ比が優れている^[18F]DPA-714 を用いている点も本研究の特徴である。本研究は大規模な縦断的 PET 研究であるだけでなく、Natalizumab を用いた二重盲検プラセボ対照試験として ClinicalTrials.gov に登録されている (NCT03093064)。

5. 遂行状況および成果

研究 1 は共同研究者である Peter S. Bloomfield が平成 24 年より開始し、私が留学を開始した時点で被験者の組み入れは終了していた。主たる結果として、ARMS および慢性期統合失調症のいずれの患者群においても健常群と比べて TSPO の信号が高く、その程度は精神症状の重症度と相関するという結果が得られ、平成 28 年に American Journal of Psychiatry 誌にて報告された²²。また、本研究からは TSPO 信号の病的意義をさらに支持する結果として、慢性期統合失調症患者の脳体積が TSPO 信号と負の相関を示すという結果が得られ、平成 29 年に論文化された²³。以上の結果は、統合失調症患者におけるミクログリア活性化は病初期から既に始まっており、神経細胞の傷害やシナプス剪定の異常を介して精神症状の重症度や脳体積減少に関わっている可能性を示唆している。

私自身の分担としては、活性化ミクログリアがシナプス剪定の異常に関わる可能性があることから、安静時 fMRI における脳の機能的結合性の程度と TSPO 信号の程度が相関するという仮説を立て、研究 1 のデータ解析を遂行してきた。平成 29 年 9 月に予備的解析を終えたところ、結果として同仮説を支持する結果が得られたことから、現在筆頭著者としての論文を執筆している。

研究 2 の IRIS 研究に関しては、被験者の組み入れを平成 29 年 10 月より開始し、平成 30 年 3 月現在までに 8 名の統合失調症患者を組み入れ、うち 7 名が二重盲検で Natalizumab 投与を受けた。PET および MRI の撮像だけでなく、腰椎穿刺や薬剤投与など侵襲を伴う研究であるが、現時点で目立った有害事象はなく、安全に研究を遂行できている。目標被験者数は患者群が 60 名（Natalizumab およびプラセボ投与が各 30 名）、健常対照群が 30 名であり、組み入れ終了までに約 2 年を見込んでいる。一人目の被験者が薬剤の投与を受けた際、英国の大手新聞である Guardian 誌による取材が行われ、下記ウェブサイトに記事が掲載された。

<https://www.theguardian.com/society/2017/nov/03/radical-new-approach-to-schizophrenia-treatment-begins-trial>

また、研究に関する直接的な成果ではないが、平成 29 年 9 月に日本の医学部出身者として初めて英国王立精神科医学会専門医（Membership of the Royal College of Psychiatrists: MRCPsych）試験に合格し、同年 12 月に念願の英国医師免許を取得した。平成 28 年 4 月に留学して以降、英国での医師資格がないことから臨床研究における役割が制限され、「本当の意味で第一線での活躍は難しい」と危機感を覚えていた。そこで、Howes 教授や同僚の後押しもあり、平成 28 年夏に MRCPsych の受験を決意し、一年間かけて筆記試験二つと精神科面接の実技試験一つを受け、無事合格することができた。膨大な時間と労力を要し、特に実技試験の前 3 ヶ月は試験対策に大半の時間を費やすこととなったが、英国の精神科医の仲間入りを果たしたことで指導教官や同僚との距離が一気に縮まり、臨床研究における役割も大幅に拡大した。現在担当している IRIS 研究においても同僚の Toby Pillinger とまったく同じ土俵に立ち、南ロンドン各所の地域精神保健センターと協力しながら被験者の組み入れを主体的に進めている。

6. 謝辞

平成 28 年度の一年間、貴研究会からの厚いご支援により研究に専念できたことを深謝いたします。引き続き留学先で研究と勉学に励み、近い将来貴研究会および日本の科学会に恩返しできる人材になれるよう精進しようと思っております。この度はご支援いただき誠に有り難うございました。

7. 引用文献

1. Mizuno Y, Bies RR, Remington G, et al. Dopamine D2 receptor occupancy with risperidone or olanzapine during maintenance treatment of schizophrenia: a cross-sectional study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;37(1):182-187.
2. Mizuno Y, Suzuki T, Nakagawa A, et al. Pharmacological strategies to counteract antipsychotic-induced weight gain and metabolic adverse effects in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2014;40(6):1385-1403.
3. Mizuno Y, Hofer A, Suzuki T, et al. Clinical and biological correlates of resilience in patients with schizophrenia and bipolar disorder: A cross-sectional study. *Schizophr Res*. 2016;175(1-3):148-153.
4. Mizuno Y, Wartelsteiner F, Frajo-Apor B. Resilience research in schizophrenia: a review of recent developments. *Curr Opin Psychiatry*. 2016;29(3):218-223.
5. Mizuno Y, Hofer A, Frajo-Apor B, et al. Religiosity and psychological resilience in patients with schizophrenia and bipolar disorder: an international cross-sectional study. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;137(4):316-327.
6. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*. 2008;30:67-76.

7. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;382(9904):1575-1586.
8. Conley RR, Buchanan RW. Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1997;23(4):663-674.
9. Torrey EF, Peterson MR. Slow and latent viruses in schizophrenia. *Lancet*. 1973;2(7819):22-24.
10. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics C. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014;511(7510):421-427.
11. Khandaker GM, Barnett JH, White IR, Jones PB. A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. *Schizophr Res*. 2011;132(2-3):220-227.
12. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry*. 2011;70(7):663-671.
13. Wang AK, Miller BJ. Meta-analysis of Cerebrospinal Fluid Cytokine and Tryptophan Catabolite Alterations in Psychiatric Patients: Comparisons Between Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Depression. *Schizophr Bull*. 2018;44(1):75-83.
14. van Kesteren CF, Gremmels H, de Witte LD, et al. Immune involvement in the pathogenesis of schizophrenia: a meta-analysis on postmortem brain studies. *Transl Psychiatry*. 2017;7(3):e1075.
15. Gomez-Nicola D, Perry VH. Microglial dynamics and role in the healthy and diseased brain: a paradigm of functional plasticity. *Neuroscientist*. 2015;21(2):169-184.
16. Turkheimer FE, Rizzo G, Bloomfield PS, et al. The methodology of TSPO imaging with positron emission tomography. *Biochem Soc Trans*. 2015;43(4):586-592.
17. Doorduyn J, de Vries EF, Willemsen AT, de Groot JC, Dierckx RA, Klein HC. Neuroinflammation in schizophrenia-related psychosis: a PET study. *J Nucl Med*. 2009;50(11):1801-1807.
18. van Berckel BN, Bossong MG, Boellaard R, et al. Microglia activation in recent-onset schizophrenia: a quantitative (R)-[11C]PK11195 positron emission tomography study. *Biol Psychiatry*. 2008;64(9):820-822.
19. Coughlin JM, Wang Y, Ambinder EB, et al. In vivo markers of inflammatory response in recent-onset schizophrenia: a combined study using [(11)C]DPA-713 PET and analysis of CSF and plasma. *Transl Psychiatry*. 2016;6:e777.
20. Kenk M, Selvanathan T, Rao N, et al. Imaging neuroinflammation in gray and white matter in schizophrenia: an in-vivo PET study with [18F]-FEPPA. *Schizophr Bull*. 2015;41(1):85-93.
21. Notter T, Coughlin JM, Sawa A, Meyer U. Reconceptualization of translocator protein as a biomarker of neuroinflammation in psychiatry. *Mol Psychiatry*. 2018;23(1):36-47.
22. Bloomfield PS, Selvaraj S, Veronese M, et al. Microglial Activity in People at Ultra High Risk of Psychosis and in Schizophrenia: An [(11)C]PBR28 PET Brain Imaging Study. *Am J Psychiatry*. 2016;173(1):44-52.
23. Selvaraj S, Bloomfield PS, Cao B, Veronese M, Turkheimer F, Howes OD. Brain TSPO imaging and gray matter volume in schizophrenia patients and in people at ultra high risk of psychosis: An [(11)C]PBR28 study. *Schizophr Res*. 2017.