

令和 1 年 5 月 26 日

海外特別研究員最終報告書

独立行政法人 日本学術振興会 理事長 殿

採用年度 平成 29 年度

受付番号 237

氏 名 水野 裕也

(氏名は必ず自署すること)

海外特別研究員としての派遣期間を終了しましたので、下記のとおり報告いたします。

なお、下記及び別紙記載の内容については相違ありません。

記

1. 用務地(派遣先国名) 用務地: ロンドン (国名: 英国)

2. 研究課題名(和文) ※研究課題名は申請時のものと変わらないように記載すること。

精神病発症における脳内ミクログリア活性化の解明・創薬の試み: PET 研究

3. 派遣期間: 平成 29 年 4 月 28 日 ~ 平成 31 年 4 月 26 日

4. 受入機関名及び部局名

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

(指導教授: Prof. Oliver Howes)

5. 所期の目的の遂行状況及び成果…書式任意 書式任意(A4 判相当 3 ページ以上、英語で記入も可)

(研究・調査実施状況及びその成果の発表・関係学会への参加状況等)

(注)「6. 研究発表」以降については様式 10-別紙 1~4 に記入の上、併せて提出すること。

a. 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¹、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²。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、その有効性は幻覚や妄想など一部の症状に限られ、かつ 3 人に 1 人の割合で十分な治療効果が得られない³。より有効な治療薬を開発するためには、統合失調症の発病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細胞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⁴、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⁵、統合失調症における炎症の役割が再び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⁶、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^{7,8}、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、炎症関連遺伝子の転写およびタンパク質発現の上昇など⁹、様々なエビデンスが統合失調症と中枢・末梢における炎症の関連性を示唆している。また動物実験において、炎症を惹起することで活性化されたミクログリア細胞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¹⁰、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。

ヒトの脳内において活性化されたミクログリア細胞は 18 kDa translocator protein (TSPO) というタンパク質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 positron emission tomography (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¹¹。統合失調症を対象とした初期の TSPO PET 研究では、健常群

と比べて患者群における全脳の TSPO 信号が上昇していることが示された^{12,13}。留学先の研究室が報告した先行研究においても、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と診断された患者において、全脳の TSPO 信号が健常群と比べて有意に高いことが示されている¹⁴。一方、統合失調症患者における TSPO 信号の上昇を支持しない研究も存在し^{15,16}、先行研究の知見が一致しない要因の一つとして TSPO 信号の解析手法の違いが指摘されている¹⁷。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安易に解釈すべきか否かについては議論があり¹⁸、同患者群における TSPO 信号上昇の病的意義について統一した見解は得られていない。

b. 遂行中の研究

研究 1 : 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 を定量化した横断研究

本研究の目的は、統合失調症を顕在発症する前段階の患者においても、健常者と比べてミクログリア活性化が存在するか否かを確認し、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。本研究は、研究の計画段階では前向き観察研究となる予定であったが、^[11C]PBR28 の信号/ノイズ比が低いことから留学先での放射性リガンドの生成が中止となり、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 名を組み入れた横断研究となった。^[11C]PBR28 を放射性リガンドとした TSPO PET の他に、構造および機能画像を含む magnetic resonance imaging (MRI)、精神症状の評価を行った。

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 またはプラセボを 3 ヶ月間投与し、その前後で^[18F]DPA-714 PET および髄液・血液中の炎症性サイトカインを評価した介入研究 (Inflammatory Response in Schizophrenia study : IRIS 研究)

本研究の目的は、横断研究であった研究 1 から更に一步踏み込み、統合失調症患者における TSPO 信号上昇の病的意義を明らかにするため、1) ミクログリア細胞に対し選択的な作用が期待されるモノクローナル抗体である Natalizumab の投与により脳内の TSPO 信号が低下するか、2) 介入前後の TSPO 信号の変化が髄液・血液中の炎症性サイトカインの変化とどのように関連するか、3) Natalizumab 投与および TSPO 信号の低下が最終的に精神症状の改善に寄与するか、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臨床研究は私達が知る限り世界初である。TSPO PET の放射性リガンドとして、^[11C]PBR28 より信号/ノイズ比が優れている^[18F]DPA-714 を使用し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 研究かつ 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)。

c. 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、私の派遣期間が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ことが判明し、平成 28 年に American Journal of Psychiatry 誌にて報告された¹⁴。また、本研究からは TSPO 信号上昇の病的意義を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¹⁹。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顕在発症前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。

本研究における私自身の分担としては、ミクログリア活性化がシナプス剪定の異常と関わる可能性が示唆されていることから、安静時機能的 MRI 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の下、データ解析を遂行してきた。平成 29 年に予備的解析を行ったところ仮説が一部支持され、同年 7 月 17 日に Imperial College London

の Work-in-Progress Seminar にて、また同年 9 月 11 日に King's College London の Joint Psych Imaging Meeting にて成果発表を行った。その後更なる解析を加え、現在は国際学会および論文での成果発表を目指して準備中である。

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 31 年 4 月現在までに 36 名の統合失調症患者および 14 名の健常者を組み入れた。このうち、19 名の患者が二重盲検で計 47 回の Natalizumab/プラセボの投与を受けている。PET および MRI の撮像だけでなく、腰椎穿刺や試験薬の静注など侵襲を伴う研究であるが、現時点で重篤な有害事象はなく、安全かつ着実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、研究終了は令和 2 年 12 月を見込んでいる。

私自身の分担としては、被験者のリクルート、症状評価、PET および MRI の撮像、試験薬の投与などすべての過程において第一線で従事している。組み入れが終了した段階で、私自身は TSPO 信号と脳体積および脳の機能的結合性の程度との関連について、筆頭著者として論文を執筆予定である。本研究はまだ被験者の組み入れを進めている段階にあり、現時点では国際学会や論文での成果発表を行っていないが、英国の Maudsley 病院の後期精神科研修医（Specialist Registrar : SPR）を対象とした教育講演を平成 30 年 2 月 15 日に実施している。なお、IRIS 研究の一人目の被験者が Natalizumab/プラセボの投与を受けた際、英国の大手新聞社である Guardian 誌による取材が行われ、下記ウェブサイトの記事が掲載された。

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

その他、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 月に英国医師免許を取得した。留学を開始した平成 28 年 4 月以降、英国で臨床研究に従事する中で「現地の医師資格が無いと本当の意味で第一線で活躍することは難しく、個人としての研究成果にも影響し得る」と危機感を覚えていた。受入研究者である Howes 教授や同僚の強力な後押しもあり、筆記試験二つと精神科面接の実技試験一つをすべて一発合格することができた。英国の精神科医の仲間入りを果たしたことで受入研究者や同僚との距離間が一気に縮まり、遂行中の研究における役割も大幅に拡大した。医師免許を取得してからは、南ロンドン各所の地域精神保健センターと積極的に関係性を築きながら、IRIS 研究における被験者の組み入れを主体的に進めている。派遣期間終了後は、これまで客員研究員の身分であった Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London にて Clinical Research Associate（任期付き有給研究員）の職位が決まり、IRIS 研究の完遂を目指して今後も研究に取り組む予定である。

※ IRIS 研究への取り組みについては、JSPS London Newsletter No. 57 2018 Summer の「在英研究者の者窓から」（17-18 頁）でもご紹介しているので、宜しければご参照ください。

http://www.jsps.org/newsletter/JSPSNL_57.pdf

d. 参考文献

1. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev.* 2008;30:67-76.
2. 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.
3. Conley RR, Buchanan RW. Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1997;23(4):663-674.
4. Torrey EF, Peterson MR. Slow and latent viruses in schizophrenia. *Lancet.* 1973;2(7819):22-24.

5. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics C. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014;511(7510):421-427.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Marques TR, Ashok AH, Pillinger T, Veronese M, Turkheimer FE, Dazzan P, Sommer IEC, Howes OD. Neuroinflammation in schizophrenia: meta-analysis of in vivo microglial imaging studies. *Psychol Med*. 2018 Oct 25:1-11. doi: 10.1017/S0033291718003057. [Epub ahead of print]
18. 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.
19. 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.