

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 26 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24650227

研究課題名(和文)脳内免疫細胞ミクログリアを介した人間の社会的意志決定プロセスの解明

研究課題名(英文)Clarifying human social decision-making process via brain immune cells - microglia

研究代表者

加藤 隆弘 (Kato, Takahiro)

九州大学・先端融合医療レドックスナビ研究拠点・特任准教授

研究者番号：70546465

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：精神疾患への脳内免疫細胞ミクログリアの関与が最近の研究により示唆されているが、詳細は解明されていない。本研究ではミクログリアがヒトの社会的意志決定プロセスにおいて重要な役割を果たしているのではないか？という仮説の元で、健常成人男性を対象としてミクログリア活性化抑制作用を有する抗生物質ミノサイクリン内服による社会的意志決定プロセスの変化を計るための社会的意志決定実験(信頼ゲーム)を行った。ミノサイクリンを4日間内服してもらい、自記式質問紙による心理社会的項目を測定するとともに、信頼ゲームを実施した。ミノサイクリン内服により、性格や欲動依存の行動パターンが変容することを見出すことが出来た。

研究成果の概要(英文)：Microglial social roles remain unresolved. We conducted a double-blind randomized trial of trust game, a monetary decision-making game, with human adult males who decided how much to trust an anonymous partner after a four-day administration of minocycline, an antibiotic and the most famous microglial inhibitor. The monetary score was significantly lower in the minocycline group. Participants' ways of decision-making were significantly shifted; cooperativeness, one component of personality, proved to be the main modulating factor of decision-making in the placebo group, on the other hand, the minocycline group was mainly modulated by state anxiety and trustworthiness. Our results suggest that minocycline led to more situation-oriented decision-making, possibly by suppressing the effects of personality traits, and that personality and social behaviors may be modulated by microglia.

研究分野：精神医学

キーワード：ミクログリア ミノサイクリン 社会的意志決定 信頼ゲーム 欲動 性格 うつ病 社会的相互性

1. 研究開始当初の背景

人間の精神機能・社会的行動、そしてその異常は、これまで脳内のニューロン・シナプスを介した神経伝達のみが担っていると信じられていたが、我々はこのような神経系とは一線を画する、脳内免疫細胞ミクログリアに注目し、その抗精神病薬の直接作用を齧歯類由来ミクログリア細胞を用いた細胞培養実験で見出し、ミクログリアを介した精神疾患の病態治療仮説を近年提唱してきた。研究開始当時、ミクログリアが精神活動に関与するという科学的にはほとんどわかっていない状況であった。

2. 研究の目的

我々は、精神疾患患者にかぎらず健常者を含む人間の精神機能(特に無意識)・社会的活動にもミクログリアが重要な役割を果たしているのではないかという仮説を解明するために、健常者を対象に、ミクログリア活性化抑制作用のある薬剤(ミノサイクリン)を用いて、質問紙、社会的意思決定実験(ゲーム実験など)を組み合わせた投薬実験を駆使して、本仮説の解明に挑んできた。

3. 研究の方法

RCT デザインによる健常成人を対象とした社会的意思決定実験(信頼ゲーム)を複数回実施した。実験開始前よりミノサイクリン(あるいは、偽薬)を4日間内服し、実験当日に、信頼ゲームに加えて、各種質問紙に回答してもらった。(本研究は、九州大学倫理審査委員会の承認を得ており、実施に際してすべての被験者からは書面による同意を得ている。)

4. 研究成果

信頼ゲームは、実際に二人組で行う金銭取引ゲームである。まず、第一プレイヤーと第二プレイヤーは同じ金額を与えられ、第一プレイヤーは与えられた金額のうち、第二プレイヤーに幾らか金額を提供することができる。提供した金額は3倍になり、第二プレイヤーに与えられる。第二プレイヤーはそのお金を第一プレイヤーと平等に分配してもよいし、全ての金額を持ち帰ってもよいというルールである。つまり、第一プレイヤーの提供金額は第二プレイヤーへの信頼度に依存していると想定され、しかるに、このゲーム実験が信頼ゲームと称される所以である。若い健常成人男性を対象としたRCT介入試験(初回)において、第一プレイヤーの立場で信頼ゲームを行ったところ、4日間ミノサイクリンを内服した群では、提供金額(相手への信頼に基づく実際の行動)と自記式質問票による信頼度スコア(自記式のため、意識している他者への信頼度を計ることが可能)が正の相関を示したのに対して、プラセボ群では相関を

示さなかった(Watabe, Kato et al. *Psychopharmacology* 2012)。この結果から、ミノサイクリンには、自らが意識している信頼度と実際の信頼行動との間のズレを軽減する作用がある可能性が見出された。つまり、「普段の社会的意思決定プロセスではミクログリアが無意識的なノイズ(雑念)を発生させており、そのノイズにより行動にぶれ(ズレ)が生じるが、ミクログリアを制御することにより、ノイズの発生が減弱しストレートに行動できるようになる」という可能性を呈示することとなった。サンプルサイズを2倍にして実施した2回目のRCT試験では、第一プレイヤーにストレスを負荷するために、第二プレイヤーとしてやや横柄で威圧的な態度をとる同世代の男性モデルを採用した。この2回目のトライアルでは、ノイズの起源として、パーソナリティや不安を想定し、Cloninger, C.R.の理論に基づくTCI気質性格検査とSTAI不安尺度を追加した。結果として、TCIにおける協調性・報酬依存・自己指向性といった性格・気質がノイズの起源として同定された(Kato et al. *PLoS ONE* 2012)。特に「協調性」という一性格傾向が特に高い相関を示した、つまり、プラセボ群ではお人好しの人ほど第二プレイヤーに金額を多く提供していた。しかし、ミノサイクリン投与群では協調性の高さとの相関は認めず、ミクログリアの活動性を制御することで協調性に基づく行動が抑制されたと我々は解釈している。協調的行動というのは、私達日本人が幼少期から「協調性を持ちなさい!他人には親切に!」と躰けられてきた日本人における典型的な反復強迫(精神分析での用語)ともいえる。発達期の性格形成過程にミクログリアが重要な役割を果たしているかもしれない、特定のストレスに対する反復強迫としてミクログリアが性格由来行動に関与しているかもしれない(Kato et al. *Frontiers in Human Neuroscience* 2013)。

さらに興味深いことに、上述の男性被験者に信頼ゲームの相手として複数の女性写真を提示したところ、プラセボ群においては魅力的と判断した女性写真にはより多くの金額を提供したが、ミノサイクリン群では女性写真の魅力度と提供金額には有意な相関を認めなかった(Watabe, Kato et al. *Scientific Reports* 2013)。本結果を精神分析的に考えてみると「男性はリビドー(無意識的欲動)を介して女性の外的魅力度に応じた接近行動を無意識的に引き起こすが、ミノサイクリン内服によりミクログリア由来のリビドーを減弱させると無意識的接近行動が生じにくくなる」という新たな作業仮説を提示できるかもしれない。様々な社会的ストレスにもミクログリアが反応し、その活性化を介して人間の社会的な行動様式に影響を与えるという仮説は萌芽的なレベルであるが、興味深く、今後さらなる解明が望まれる。

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 17 件)

1. Ohgidani M, Kato TA*, Setoyama D, Sagata N, Hashimoto R, Shigenobu K, Yoshida T, Hayakawa K, Shimokawa N, Miura D, Utsumi H, Kanba S: Direct induction of ramified microglia-like cells from human monocytes: Dynamic microglial dysfunction in Nasu-Hakola disease. **Scientific Reports**, 4, 4957, 2014
2. Hayakawa K, Kato TA*, Kojiro M, Monji A, Kanba S: Minocycline, a microglial inhibitor, diminishes terminal patients' delirium? **American Journal of Geriatric Psychiatry**, 22(3), 314-315, 2014
3. Kato TA*, Watabe M, Kanba S: Neuron-glia interaction as a possible glue to translate the mind-brain gap: A novel multi-dimensional approach toward psychology and psychiatry. **Frontiers in Psychiatry (Frontiers in Neuropsychiatric Imaging and Stimulation)**, 4, 139, 2013
4. Seki Y, Kato TA*, Monji A*, Mizoguchi Y, Horikawa H, Sato-Kasai M, Yoshiga D, Kanba S: Aripiprazole and minocycline, but not haloperidol, suppress oligodendrocyte damage from interferon- γ -stimulated microglia in co-culture model. **Schizophrenia Research**, 151(1-3), 20-28, 2013
5. Kato TA*, Hayakawa K, Monji A, Kanba S : Missing and Possible Link between Neuroendocrine Factors, Neuropsychiatric Disorders and Microglia. **Frontiers in Integrative Neuroscience**, 7: 53, 2013
6. Kato TA*, Balhara YPS*, Chawla JM, Tateno M, Kanba S: Undergraduate medical students' attitudes toward psychiatry: an international cross-sectional survey between India and Japan. **International Review of Psychiatry**, 25 (4), 378-384, 2013
7. Isomura S, Monji A, Sasaki K, Baba S, Onitsuka T, Ohara T, Mizoguchi Y, Kato TA, Horikawa H, Seki Y, Kanba S: A case of FTD with catatonia-like signs that temporarily resolved with zolpidem. **Neurology: Clinical Practice**, 3:354-357, 2013
8. Suzuki Y, Kato TA, Sato R, Fujisawa D, Aoyama-Uehara K, Hashimoto N, Yonemoto N, Fukasawa M, Otsuka K: Effectiveness of brief suicide management training program for medical residents in Japan: A cluster randomized controlled trial. **Epidemiology and Psychiatric Sciences (in press)**
9. Watabe M*, Kato TA*, Tsuboi S, Ishikawa K, Hashiya K, Monji A, Utsumi H, Kanba S [*Double Corresponding authors who were equally contributed to this work.]: Minocycline, a microglial inhibitor, reduces 'honey trap' risk in human economic exchange. **Scientific Reports**, 3, 1685, 2013
10. Kato TA*, Kanba S: Are microglia minding us? Digging up the unconscious mind-brain relationship from a neuropsychanalytic approach. **Frontiers in Human Neuroscience**, 7, 13, 2013
11. Umene-Nakano W, Kato TA, Kikuchi S, Tateno M, Fujisawa D, Hoshuyama T, Nakamura J: Nationwide Survey of Work Environment, Work-Life Balance and Burnout among Psychiatrists in Japan. **PLoS ONE**, 8(2): e55189, 2013
12. Kato TA*, Yamauchi Y, Horikawa H, Monji A, Mizoguchi Y, Seki Y, Hayakawa K, Utsumi H, Kanba S: Neurotransmitters, Psychotropic Drugs and Microglia: Clinical Implications for Psychiatry. **Current Medicinal Chemistry**, 20 (3), 331-344, 2013
13. Monji A, Kato TA, Mizoguchi Y, Horikawa H, Seki Y, Kasai M, Yamauchi Y, Yamada S, Kanba S: Neuroinflammation in schizophrenia especially focused on the role of microglia. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, 42, 115-121, 2013

14. Fujisawa D, Suzuki Y, Kato TA, Hashimoto N, Sato R, Aoyama-Uehara K, Fukasawa M, Tomita M, Kashima H, Otsuka K: Suicide intervention skills among medical residents. **Academic Psychiatry**, 37(6): 402-407, 2013
15. Kato TA*, Watabe M*, Tsuboi S, Ishikawa K, Hashiya K, Monji A, Utsumi H, Kanba S [*These authors equally contributed to this work.]: Minocycline Modulates Human Social Decision-Making: Possible Impact of Microglia on Personality-Oriented Social Behaviors. **PLoS ONE**, 7(7): e40461, 2012
16. Tateno M, Park TW, Kato TA, Umene-Nakano W, Saito T: Hikikomori as a possible clinical term in psychiatry: a questionnaire survey. **BMC Psychiatry**, 12:169, 2012
17. Watabe M*, Kato TA*, Monji A, Horikawa H, Kanba S [* These authors equally contributed to this work.]: Does minocycline, an antibiotic with inhibitory effects on microglial activation, sharpen a sense of trust in social interaction? **Psychopharmacology**, 220(3): 551-557. 2012

[学会発表](計 9 件)

- ・ Kato TA, Ohgidani M, Watabe M, Kanba S: Two translational research methods focusing on human microglia (induced microglia-like (iMG) cells / minocycline). DFG-JSPS SYMPOSIUM " SHARED PATHWAYS IN CNS DISORDERS", 2014.6.30, Alois Alzheimer 's Microscopy Laboratory, Department of Psychiatry and Psychology, Ludwig-Maximilians-University (LMU), Munich, Germany
- ・ 加藤隆弘, 堀川英喜, 渡部幹, 神庭重信: ヒトの社会的意思決定におけるミノサイクリンの影響 統合失調症患者における意思決定特性(予備的知見) . 第10回統合失調症研

究会, 2014.9.6, 東京コンベンションホール, 東京

- ・ 加藤隆弘: 「現代抑うつ症候群(新型うつ)」における諸問題 臨床実践と国際共同研究の結果を踏まえてー. 指定討論, 公募シンポジウム「「新型うつ」への心理学的アプローチ」(企画 松浦隆信), 日本心理学会第78回大会, 2014.9.12, 同志社大学, 京都

- ・ 加藤隆弘: 精神疾患患者のミクログリア活性化特性と精神病理現象との相関を解明するためのトランスレーショナル研究. シンポジウム8「グリアアセンブリの生理と病態」, 第36回日本生物学的精神医学会 第57回日本神経化学学会大会 合同年会, 2014.9.29, 奈良県新公会堂, 奈良

- ・ 加藤隆弘: 脳内免疫細胞ミクログリアに着目した精神疾患のトランスレーショナル研究. 第三回若手研究者育成プログラム(若手研究者育成プロ励賞), 第36回日本生物学的精神医学会 第57回日本神経化学学会大会 合同年会, 2014.9.30, 奈良県新公会堂, 奈良

- ・ Kato TA: Possible biological and psychosocial risk factors of hikikomori among university students. Symposium of Korea-Japan Psychiatrists Academy (KJPA), Congress of Korean NeuroPsychiatric Association (KNPA) 2014.10.24, Ramada Plaza Jeju Hotel, Jeju, South Korea

- ・ 加藤隆弘, 扇谷昌宏, 神庭重信: ストレスとミクログリアー齧歯類モデルの知見とヒト血液由来直接誘導ミクログリア様細胞作製技術の応用. シンポジウム3「ストレスと心身相関」, 日本ストレス学会学術総会・第30回記念大会, 2014.11.7, 日本大学文理学部百年記念館, 東京

- ・ Kato TA: Translational psychiatric research focusing on microglia - Does microglial modulation prevent psychosis? Symposium (Organized by Itokawa M), The 9th International

Conference on Early Psychosis,
2014,11,17-19, Keio Plaza Hotel, Tokyo
・ Kato TA, Ohgidani M, Kanba

S: Psychosocial stress and
microglia-translational research focusing
on human microglia. 国際シンポジウム「ス
トレスによる神経炎症と神経疾患」, 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, 2014.11.22, 名古
屋国際会議場, 名古屋

〔図書〕(計 2 件)

1. Teo AR, Stufflebam K, Kato TA: The Intersection
of Culture and Solitude: The Hikikomori
Phenomenon in Japan (Chapter 25). pp445-460,
A HANDBOOK OF SOLITUDE:
PSYCHOLOGICAL PERSPECTIVES ON
SOCIAL ISOLATION, SOCIAL WITHDRAWAL,
AND BEING ALONE (Edited by Robert J.
Coplan & Julie Bowker), Wiley-Blackwell, 2014
2. Monji A, Maezawa I, Mizoguchi Y, Kato TA, Jin
LW: Neurodevelopmental and
neuropsychiatric disorders. Chapter 14,
pp345-372 "Microglia in health and disease"
(Edited by Tremblay ME, , Sierra A), Springer,
New York, 2014

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称: Method of producing microglial cells
発明者: 加藤隆弘, 扇谷昌宏, 神庭重信
権利者: 九州大学
種類:
番号: G1301W0-PCT
出願年月日: 2015年1月9日
国内外の別: 国際 PCT 出願

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 加藤隆弘
九州大学大学院 医学研究院 精神病態医学
分野・九州大学 先端融合医療レドックスナ
ビ研究拠点

()

研究者番号: 70546465

(2)研究分担者

()

研究者番号:

(3)連携研究者

()

研究者番号: