

平成 30 年 6 月 28 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2014～2017

課題番号：26713039

研究課題名(和文) 精神疾患における神経グリア相関異常を解明するための再生医学技術を用いた橋渡し研究

研究課題名(英文) Translational research of psychiatric disorders focusing on neuron-glia interaction using regenerative medicine techniques

研究代表者

加藤 隆弘 (Kato, Takahiro)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：70546465

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,100,000円

研究成果の概要(和文)：研究代表者はヒト末梢血単球に2種類のサイトカイン(IL-34とGM-CSF)を添加することでわずか2週間で作製可能な直接誘導ミクログリア様細胞(iMG細胞)を独自開発し(PCT出願)、一次性ミクログリア病である那須ハコラ病患者、双極性障害患者、線維筋痛症患者で、iMG細胞の活性レベルが重症度と相関するなど疾患特異的な興味深い反応を見出すことに成功した。

さらに、米国で開発されたヒト線維芽細胞由来直接誘導ニューロン(iN細胞)の作製技術を自身のラボで独自に改良し、わずか1週間で誘導可能な早期iN細胞の作製に成功し、NF1患者由来の早期iN細胞において興味深い遺伝子発現パターンを見出した。

研究成果の概要(英文)：We have originally developed a novel technique to induce microglia-like (iMG) cells directly from human peripheral blood (monocytes) by applying only two cytokines IL-34 and GM-CSF within two weeks without any gene modifications. Compared to the iPS cells, our iMG technique is simpler and has advantages of time and cost management. We have revealed abnormalities in cellular responses of iMG cells derived from patients with (1) Nasu-Hakola disease which is a known primary microglia disease, (2) bipolar disorder, and (3) fibromyalgia.

Direct conversion technique to produce induced-neuronal (iN) cells from human fibroblasts within 2 weeks is expected to discover unknown neuronal phenotypes of neuropsychiatric disorders. We have developed early-stage iN cells within a week. We have revealed unique gene expression profiles in iN cells and early-stage iN cells from patients with neurofibromatosis type 1 (NF1).

研究分野：精神神経科学

キーワード：ミクログリア 精神疾患 直接誘導ミクログリア様細胞 直接誘導ニューロン 統合失調症 うつ病
炎症仮説

1. 研究開始当初の背景

脳内炎症と精神疾患との関連が近年示唆されている。脳内炎症において脳内免疫細胞であるミクログリアと呼ばれるグリア細胞は炎症性サイトカインやフリーラジカルを産生するなどして重要な役割を果たしている。死後脳研究や PET を用いた生体脳研究において、精神疾患患者（統合失調症、自閉症、大うつ病など）の脳内でミクログリアの過剰活性化が次々に報告されている。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や COX-2 阻害剤に向精神作用が報告され、我々は神経・シナプス系にばかり作用すると信じられてきた抗精神病薬や抗うつ薬が齧歯類ミクログリア細胞へ直接的に作用し、フリーラジカルや炎症性サイトカインの産生抑制を介して、脳保護的に作用する可能性を報告してきた。こうした知見を元に、我々を含む国内外の研究グループが、ミクログリアの過剰活性化とその制御が精神疾患の病態治療機序に関与するという仮説を元にした研究を進めている。研究代表者らが提唱した精神疾患ミクログリア仮説は、国際的に高く評価されている。従来の精神疾患に着目したミクログリア研究では、技術的倫理的側面から生きたヒトの脳内ミクログリア細胞を直接的に解析できず、モデル動物由来のミクログリア細胞を解析せざるを得ない状況にあった。モデル動物での精神疾患ミクログリア研究では限界があるため、ヒトを対象としてミクログリア研究が強く求められていたが、当時は死後脳研究あるいは PET を用いた研究に限られており、なんらかの打開策が求められていた。

2. 研究の目的

上記限界を補うために、我々の研究室では、アクセスしやすい末梢血や皮膚組織の採取による橋渡し研究を推進してきた。4 年間の本研究では、脳以外のヒト体細胞由来のニューロン・グリア細胞を開発・作製し、こうした細胞を用いて、精神疾患に果たすミクログリアやニューロンの病態異常解明を進めてきた。

3. 研究の方法

iPS 細胞を用いずに遺伝子操作を一切加えずにヒト末梢血から単球を分離し、2 種類のサイトカイン (IL-34 と GM-CSF) を添加することでわずか 2 週間で誘導可能な、直接誘導ミクログリア様細胞 (induced microglia-like cells: 以下、iMG 細胞) を独自に開発した (Sci Rep 2014; PCT 国際特許出願済)。この iMG 技術により、これまで不可能であった患者のミクログリアの活性化特性や薬剤反応性が予測可能となり、臨床所見 (診断・各種検査スコア・重症度など) との相関を解析することで、ミクログリア活性化特性が様々な精神病理現象にいかに関与するかを探ることが可能になると期待され (Ohgidani et al. Front

Cell Neurosci 2015)。実際に幾つかの精神神経疾患患者を対象とした橋渡し研究を行った。

4. 研究成果

患者血液由来 iMG 細胞を用いた病態解明研究を推進し、一次性ミクログリア病である那須ハコラ病患者、双極性障害患者、線維筋痛症患者で、iMG 細胞の活性レベルが精神症状の重症度と相関するなど疾患特異的な興味深い反応を見出すことに成功した (那須ハコラ病 Sci Rep 2014; 双極性障害 Front Immunology 2017; 線維筋痛症 Sci Rep 2017)。他方、研究代表者は、ヒト iN 細胞作製技術を自身のラボで改良し、ヒト皮膚由来線維芽細胞から 1 週間で誘導可能な早期 iN 細胞の作製に独自で成功し、神経発達障害を発症しやすい NF1 患者由来の早期 iN 細胞において興味深い遺伝子発現パターンを見出した (Sci Rep 2017)。

本研究で得られた知見・技術を元にして、精神疾患トランスレーショナル研究をさらに発展させ、精神疾患の病態解明およびその治療法開発を進めてゆきたい。

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)

- 1) Kuwano N, Kato TA*, Setoyama D, Sato-Kasai M, Shimokawa N, Hayakawa K, Ohgidani M, Sagata N, Kubo H, Kishimoto J, Kang D, Kanba S: Tryptophan-kynurenine and lipid related metabolites as blood biomarkers for first-episode drug-naïve patients with major depressive disorder: an exploratory pilot case-control study. Journal of Affective Disorders, 査読有, Vol.231, 2018, pp.74-82, doi: 10.1016/j.jad.2018.01.014
- 2) Akamine S, Sagata N, Sakai Y, Kato TA, Nakahara T, Matsushita Y, Togao O, Hiwatashi A, Sanefuji M, Ishizaki Y, Torisu H, Saitsu H, Matsumoto N, Hara T, Sawa A, Kano S, Furue M, Kanba S, Shaw C A, Ohga S: Early-onset epileptic encephalopathy and severe developmental delay in an association with de novo double mutations in NF1 and MAGEL2. Epilepsia Open, 査読有, Vol.3, №1, 2018, pp.81-85, doi: 10.1002/epi4.12085
- 3) 加藤隆弘: 精神疾患における炎症性サイトカインを介したミクログリア病態治療仮説. 日本医事新報, 査読無, Vol.4895, 2018, pp.36-42
- 4) 加藤隆弘: 末梢血バイオマーカーを用いた精神医学評価システムの構築 - 現代のうつ病診断・評価における困難の打開に

- 向けて. 精神医学, 査読無, Vol.60, No.1, 2018, pp.51-62
doi:10.1186/s12974-017-1033-0.
- 5) Ohgidani M, Kato TA*, Hosoi M, Tsuda M, Hayakawa K, Hayaki C, Iwaki R, Sagata N, Hashimoto R, Inoue K, Sudo N, Kanba S: Fibromyalgia and microglial TNF- α : Translational research using human blood induced microglia-like cells. Scientific reports, 査読有, Vol.7, №1. 2017, pp.11882, doi: 10.1038/s41598-017-11506-4
 - 6) Sagata N, Kato TA*, Kano SI, Ohgidani M, Shimokawa N, Sato-Kasai M, Hayakawa K, Kuwano N, Wilson AM, Ishizuka K, Kato S, Nakahara T, Nakahara-Kido M, Setoyama D, Sakai Y, Ohga S, Furue M, Sawa A, Kanba S: Dysregulated gene expressions of MEX3D, FOS and BCL2 in human induced-neuronal (iN) cells from NF1 patients: a pilot study. Scientific reports, 査読有, Vol.7, №1, 2017, pp.13905, doi: 10.1038/s41598-017-14440-7
 - 7) 加藤隆弘, 扇谷昌宏, 神庭重信: 精神疾患のミクログリア病態治療仮説-橋渡し研究による仮説解明をめざして. BRAIN and NERVE, 査読無, Vol.69, 9, 2017, pp.1007-1015
 - 8) 加藤隆弘, 瀬戸山大樹, 橋本亮太, 功刀浩, 服部功太郎, 康東天, 神庭重信: 血液メタボローム解析による、うつ重症度・自殺念慮のバイオマーカー開発. 分子精神医学, 査読無, Vol.17, №3, 2017, pp.199-205
 - 9) Ohgidani M, Kato TA*, Haraguchi Y, Matsushima T, Mizoguchi Y, Murakawa-Hirachi T, Sagata N, Monji A, Kanba S: Microglial CD206 gene has potential as a state marker of bipolar disorder. Frontiers in Immunology, 7, 676, 2017 Jan [doi: 10.3389/fimmu.2016.00676] 査読有
 - 10) Sato-Kasai M, Kato TA*, Ohgidani M, Mizoguchi Y, Sagata N, Inamine S, Horikawa H, Hayakawa K, Shimokawa N, Kyuragi S, Seki Y, Monji A, Kanba S: Aripiprazole inhibits polyI:C-induced microglial activation possibly via TRPM7. Schizophrenia Research, 178(1-3):35-43, 2016 Dec [DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2016.08.022] 査読有
 - 11) Ohgidani M, Kato TA*, Kanba S: Introducing directly induced microglia-like (iMG) cells from fresh human monocytes: A novel translational research tool for psychiatric disorders. Frontiers in Cellular Neuroscience, 9, 184, 2015 査読有
 - 12) 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 査読有

〔学会発表〕(計4件)

- 1) Kato TA, Ohgidani M, Hosoi M, Kanba S: Translational Research Using Human Blood Directly Induced Microglia-Like (iMG) cells; over Gene Expression and Production of TNF- α after ATP Stimulation in iMG Cells from Patients with Fibromyalgia. ACNP 56th Annual Meeting, 2017.12.6, JW Marriott Desert Springs Resort, Palm Springs, California, USA
- 2) 加藤隆弘, 扇谷昌宏, 瀬戸山大樹, 康東天, 神庭重信: ミクログリア仮説に鑑みた気分障害の血液バイオマーカー研究. シンポジウム「うつ病における炎症・酸化ストレスの役割と創薬への発展性」(座長: 古屋敷智之, 加藤隆弘), 第39回日本生物学的精神医学会・第47回日本神経精神薬理学会, 2017.9.30, 札幌コンベンションセンター, 札幌市, 北海道
- 3) 加藤隆弘, 扇谷昌宏, 瀬戸山大樹, 康東天, 神庭重信: ミクログリア仮説に鑑みた気分障害の血液バイオマーカー研究. シンポジウム「情動・脳高次機能解明の手続きとしてのメタボローム解析」, 第39回日本生物学的精神医学会・第47回日本神経精神薬理学会, 2017.9.28, 札幌コンベンションセンター, 札幌市, 北海道
- 4) 加藤隆弘, 神庭重信: うつ病を考える biology, psychology, psychopathologyから脳内免疫細胞ミクログリアに焦点づけた気分障害研究: 「死の欲動」の起源はミクログリアか? . 第14回日本うつ病学会総会・第17回日本認知療法・認知行動療法学会, 2017.7.21, 京王プラザホテル, 新宿区, 東京

〔図書〕(計1件)

- 1) Sato-Kasai M, Kato TA, Ohgidani M, Horikawa H, Mizoguchi Y, Monji A, Kanba S: Springer Singapore, Modulating Microglial Activation As a Possible Therapeutic Target for Depression, in Understanding Depression: Volume 1. Biomedical and Neurobiological Background, Kim, Yong-Ku, Editor. 2018, 322(pp.209-219)

〔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: 国立大学法人九州大学

種類：PCT
番号：US 15/110004・EP 15734968.9・HK
16114248.3
出願年月日：2015年1月9日
国内外の別：米国・欧州・香港

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ（九州大学・研究者情報）
[http://hyoka.ofc.kyushu-u.ac.jp/search/
details/K004245/index.html](http://hyoka.ofc.kyushu-u.ac.jp/search/details/K004245/index.html)

6．研究組織

(1)研究代表者

加藤 隆弘（Takahiro A. Kato）
九州大学病院精神科神経科・講師
研究者番号：70546465