

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：17102  
研究種目：基盤研究(A)（一般）  
研究期間：2018～2021  
課題番号：18H04042  
研究課題名（和文）患者由来直接誘導ニューロン・グリア細胞による精神神経疾患の病態解明：橋渡し研究

研究課題名（英文）Clarifying the underlying pathophysiology of neuropsychiatric disorders using human-tissues-directly-derived neuronal/glial cells: Reverse-Translational Study.

研究代表者  
加藤 隆弘 (Kato, Takahiro)  
九州大学・医学研究院・准教授

研究者番号：70546465  
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 34,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では様々な精神疾患患者から疾患モデル細胞としてiMG細胞及びiN細胞を作製し、生きた細胞でしか評価しえない項目を測定し、臨床症状との相関解析などにより、疾患特異性を検出し、ダイナミックな細胞レベルでの病態解明を進めてきた。発達障害および認知症関連の患者由来のiN細胞およびiMG細胞において特異的な反応特性を見出した。さらに、ヒト血液由来iMG細胞がヒト脳ミクログリア細胞と類似することを見出し、iMG細胞のサロゲート細胞としての有用性を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義  
精神疾患の病態解明研究やその治療法開発が遅れている要因として、直接生きた脳細胞を採取して解析することが技術的にも倫理的にも困難なことが挙げられる。しかるに、脳以外の体細胞から作製可能なiPS細胞への期待が大きい。iPS細胞では細胞を初期化したり、その時々を反映しないという限界がある。本研究で用いたiN細胞・iMG細胞は採取後2週間で作製可能で、ステイトも反映するため、特に経時的な変化を伴いやすい精神疾患の病態解明の新しいツールとして期待される。本研究でiMG細胞が脳ミクログリア細胞に類似することが分かり、今後、iMG細胞を用いた精神疾患モデル細胞研究と治療法開発の加速が期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, human iMG and iN cells were generated as disease model cells from patients with various neuropsychiatric disorders. Human iN cells and iMG cells were used to measure items that can only be assessed in living cells, and correlation analysis with clinical symptoms was conducted to detect disease specificity and elucidate pathophysiology at the dynamic cellular level. Specific characteristics were found in iN and iMG cells derived from patients with developmental disorders and dementia-related diseases. Furthermore, we found that human blood-derived iMG cells resemble human brain microglial cells, and revealed the usefulness of iMG cells as surrogate cells for reverse-translational research.

研究分野：精神神経科学

キーワード：ミクログリア iPS細胞 直接誘導ニューロン 直接誘導ミクログリア様細胞 再生医学

### 1. 研究開始当初の背景

iPS 細胞作製技術の応用としてヒト iPS 細胞由来のニューロンやグリア細胞を用いた脳疾患モデル細胞研究が進歩しているが、細胞初期化による影響や作製まで数ヶ月を要するなど幾つかの限界がある。研究代表者(加藤)は、これまで(1) ヒト末梢血単球から2週間で誘導可能な直接誘導ミクログリア様 (iMG) 細胞を独自に開発し、(2) ヒト皮膚線維芽細胞から2週間で作製可能な直接誘導ニューロン (iN) 細胞の作製技術を改良し、1週間以内に誘導可能な早期 iN 細胞の技術開発に成功し、(3) さらにこうした技術を用いて、精神神経疾患の様々な臨床データを取得解析する橋渡し研究システムを大学病院に構築している。

### 2. 研究の目的

本研究では、こうした橋渡し研究システムをさらに発展させるために、精神神経疾患患者(統合失調症、自閉スペクトラム症など)やその他の身体疾患(脳疾患含む)から疾患モデル細胞としての iMG 細胞および iN 細胞を作製し、その遺伝子発現に加えて神経化学的反応・免疫応答・Na/Ca 膜電位など生きた細胞でしか評価しえない項目を測定し、臨床症状との相関解析などにより、疾患特異性を検出し、従来のモデル動物研究や死後脳研究・脳画像・脳生理研究のみでは到達できないようなダイナミックな細胞レベルでの病態解明を進め、研究分担者・研究連携者の協力を得て、iPS 細胞由来ニューロンで妥当性を検証することを目的としてきた。表に、iN 細胞と iPS 由来神経細胞との比較を示す。

表：現在使われているヒト神経細胞とそれらの特徴

	iN細胞	iPS分化ニューロン	iPS誘導ニューロン
時間	▲2週間	▼数カ月	▶中等度
費用	▲低い	▼高い	▶中等度
資源としての細胞	▼有限	▲自己複製可能	▲自己複製可能
細胞集団	▼一部混在	▲純粹集団	▲純粹集団
老化関連情報	▲観察可能	▼失われる	▼失われる
細胞分化過程	▶一部観察可能?	▲観察可能	▶?

### 3. 研究の方法

30名以上の患者から、臨床データの取得とともに、血液および一部は皮膚を採取し、iMG 細胞および iN 細胞を作製し、一部は iPS 細胞由来神経を作製し、その解析を進めてきた。

### 4. 研究成果

1) 発達障害関連の患者由来の神経およびミクログリア様細胞において特異的な反応特性を萌芽的に見出した。特に、レックリングハウゼン氏病(NF1)患者より作製した iN 細胞において、cAMP 経路を促進するフォルスコリン(FSK)投与により神経形態がダイナミックに進展することを発見し、Neuropsychopharmacology Reports (Sagata et al. 2020) に報告した。選考研究として研究代表者らは、2017年にNF1患者由来の iN (NF1-iN) 細胞の遺伝子発現解析を行い、NF1男性患者に限定

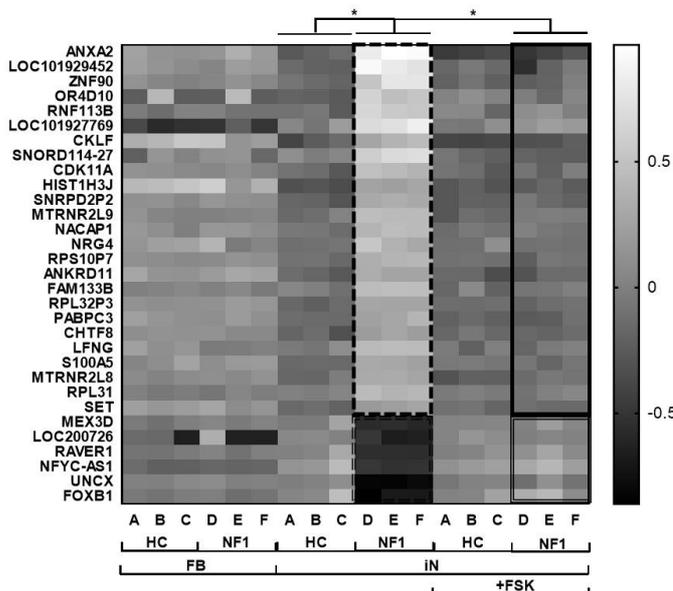


図2：NF1-iN細胞の遺伝子発現解析とFSKの効果

された神経細胞における 149 遺伝子の発現異常を報告していた (Sagata et al, 2017. Sci Rep)。NF1 の原因遺伝子がコードしている neurofibromin 1 タンパク質の機能の一つとして、cAMP を産生するアデニリルシクラーゼ (AC) の活性化が知られている。AC 活性化剤である FSK 存在下では、NF1-iN 細胞の 149 遺伝子の一部の遺伝子発現量が正常レベルになることを示した (図 2)。さらに、FSK によって NF1-iN 細胞の形態が短時間に劇的に改善することも明らかにした (Sagata et al. 2020. Neuropsychopharmacol Rep) (図 3)。従来の iN 細胞とは異なる遺伝子発現パターンを示す早期 iN (Early-iN: E-iN) 細胞を開発し (Sagata et al. 2017)、未成熟ニューロンマーカー遺伝子の高発現及び成熟ニューロンマーカー遺伝子の低発現を示し (図 4) (投稿準備中) これまでは iPS ニューロンでしか観察が出来なかった未成熟ニューロンの解析を iN 細胞でも行える可能性を示した。

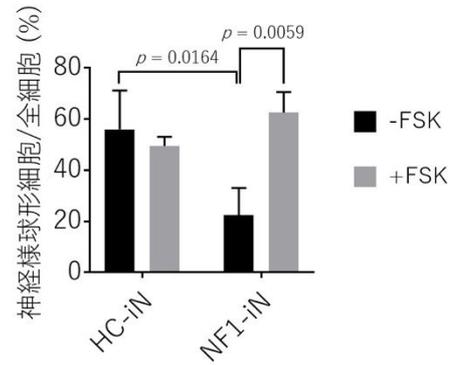


図 3 : FSKによるiN細胞の形態変化

2) 様々な精神疾患患者において、ミクログリア様 (iMG) 細胞を用いた解析を進めてきた。ミクログリア関連遺伝子の欠失を認める認知症患者において、疾患特異的な形態や反応特性を見出しており、現在、論文投稿中である (投稿中のため、データの詳細は割愛した)。

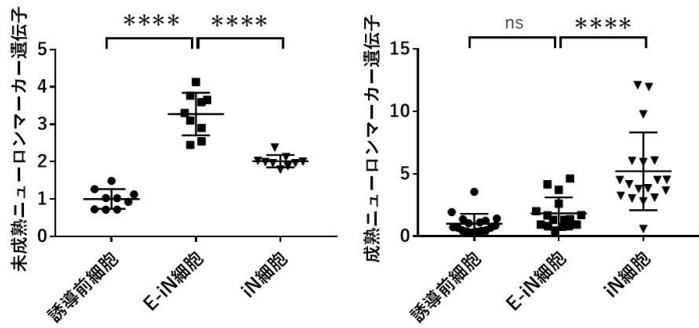
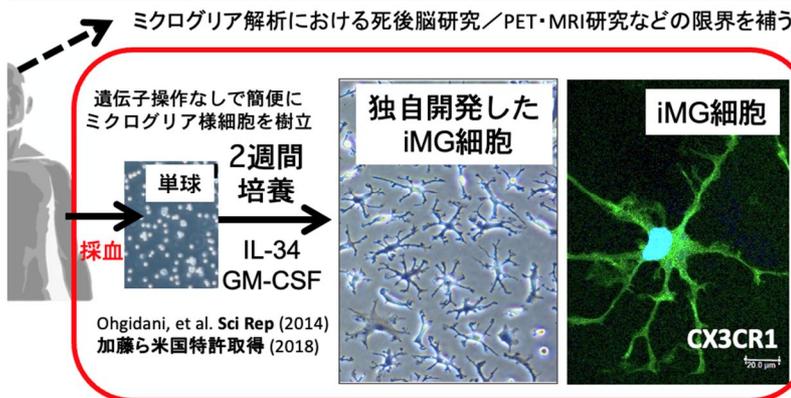


図 4 : iN細胞のニューロンマーカー遺伝子の発現量

## induced Microglia-like (iMG) 細胞



ミクログリア病態仮説 解明のためのリバーシ・トランスレーショナルの ツールとして有用

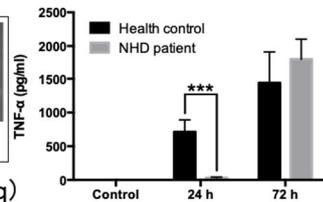
【疾患モデル細胞】

精神疾患  
ひきこもり  
神経変性疾患  
疼痛・心身症  
ストレス関連疾患  
脳腫瘍 など

【iMG 細胞はダイナミックな分子細胞レベルの解析可能】

- ・形態解析 (突起伸展、体積、表面積、等)・タイムラプスでの動的解析
- ・貪食能・サイトカイン/ケモカイン/フリーラジカル産生の評価
- ・細胞内カルシウムイメージング・マルチオミクス解析

+ 臨床データ (診断/症状/重症度) との相関解析が可能



iMG細胞はヒト脳ミクログリアに類似 (Microarray・RNAseq)  
(Sellgren, et al. Mol Psychiatry 2017; Tanaka, Ohgidani et al. 2021)

iPS細胞由来ミクログリア様細胞と較べての利点

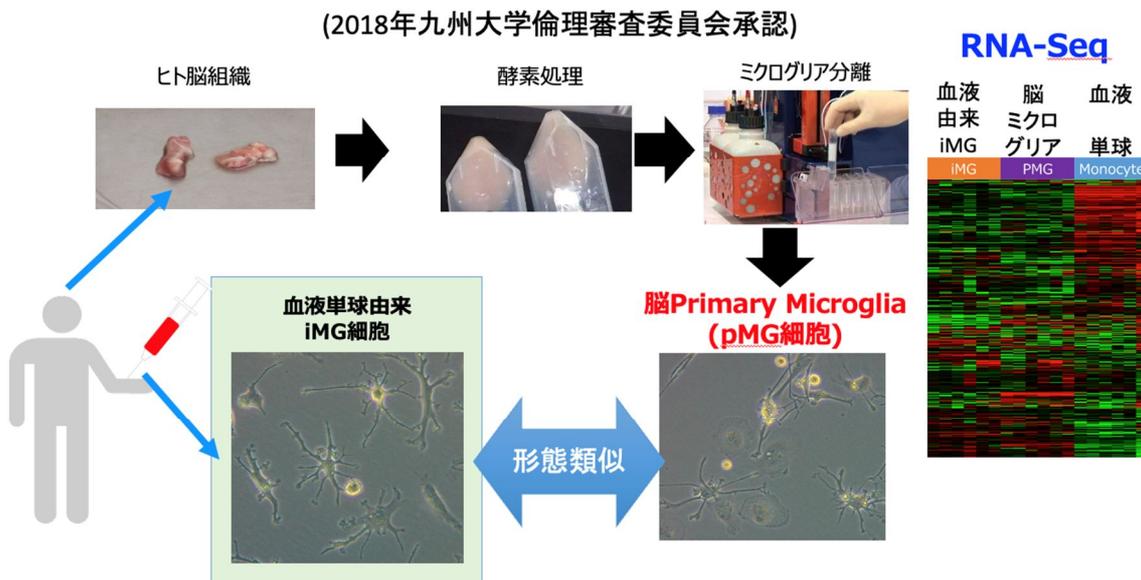
- ① 遺伝子導入不要 (採血時のステイトが反映される)
- ② 採血後2週間で簡便に作製可能
- ③ 短期間に低コストで多検体の作製解析が可能

一過性ミクログリア病である Nasu-Hakola病患者での 特異的の反応を検出 (Sci Rep 2014) 米国特許取得2018

3) ヒト iMG 細胞が実際のヒト脳ミクログリア (pMG) 細胞とどの程度類似しているかを検証するために、九州大学病院脳外科の協力を得て、九州大学倫理審査委員会の承認の元で、iMG 細胞と pMG 細胞との比較検証を行った。pMG 細胞に関しては、脳腫瘍やてんかんのために手術で除去する組織に含まれるミクログリアを採取した。同一患者の血液由来単球、単球から誘導した iMG 細胞、そして、脳由来 pMG 細胞から RNA を抽出し、RNAseq による網羅的

な遺伝子発現解析を行ったところ、iMG細胞がpMG細胞に類似することを明らかにした(下図)。さらに、特にグリオーマ患者から作製したiMG細胞において、CD206の遺伝子発現が脳pMG細胞と血液由来iMG細胞で類似した挙動を示すことを明らかにし、Frontiers in Immunologyに報告した(Tanaka et al. 2021)。

## ヒト脳ミクログリアと血液iMG細胞の比較



### ヒト脳ミクログリア(pMG) と血液由来iMG細胞は類似していた

(Tanaka et al. Front Immunology 2021)

以上のように、本研究では、iN細胞・iMG細胞を活用したリバーズ・トランスレーショナル研究を推進し、幾つかの興味深い成果を得ることができた。本研究を基盤として、精神疾患をはじめとする様々な脳疾患の病態解明研究およびバイオマーカーとしての応用研究の発展が期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計34件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Tanaka Shunya, Ohgidani Masahiro, Hata Nobuhiro, Inamine Shogo, Sagata Noriaki, Shirouzu Noritoshi, Mukae Nobutaka, Suzuki Satoshi O., Hamasaki Hideomi, Hatae Ryusuke, Sangatsuda Yuhei, Fujioka Yutaka, Takigawa Kosuke, Funakoshi Yusuke, Iwaki Toru, Hosoi Masako, Iihara Koji, Mizoguchi Masahiro, Kato Takahiro A.	4. 巻 12
2. 論文標題 CD206 Expression in Induced Microglia-Like Cells From Peripheral Blood as a Surrogate Biomarker for the Specific Immune Microenvironment of Neurosurgical Diseases Including Glioma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 670131~670131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.670131	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Setoyama Daiki, Yoshino Atsuo, Takamura Masahiro, Okada Go, Iwata Masaaki, Tsunetomi Kyohei, Ohgidani Masahiro, Kuwano Nobuki, Yoshimoto Junichiro, Okamoto Yasumasa, Yamawaki Shigeto, Kanba Shigenobu, Kang Dongchon, Kato Takahiro A.	4. 巻 279
2. 論文標題 Personality classification enhances blood metabolome analysis and biotyping for major depressive disorders: two-species investigation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Affective Disorders	6. 最初と最後の頁 20 ~ 30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jad.2020.09.118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kubo Hiroaki, Setoyama Daiki, Watabe Motoki, Ohgidani Masahiro, Hayakawa Kohei, Kuwano Nobuki, Sato-Kasai Mina, Katsuki Ryoko, Kanba Shigenobu, Kang Dongchon, Kato Takahiro A.	4. 巻 11
2. 論文標題 Plasma acetylcholine and nicotinic acid are correlated with focused preference for photographed females in depressed males: an economic game study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2199~2199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-75115-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Enomoto Shingo, Kato Takahiro A.	4. 巻 142
2. 論文標題 Involvement of microglia in disturbed fear memory regulation: Possible microglial contribution to the pathophysiology of posttraumatic stress disorder	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 104921 ~ 104921
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2020.104921	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamanashi Takehiko, Iwata Masaaki, Shibushita Midori, Tsunetomi Kyohei, Nagata Mayu, Kajitani Naofumi, Miura Akihiko, Matsuo Ryoichi, Nishiguchi Tsuyoshi, Kato Takahiro A., Setoyama Daiki, Shirayama Yukihiro, Watanabe Ken, Shinozaki Gen, Kaneko Koichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Beta-hydroxybutyrate, an endogenous NLRP3 inflammasome inhibitor, attenuates anxiety-related behavior in a rodent post-traumatic stress disorder model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 21629 ~ 21629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-78410-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tozaki-Saitoh Hidetoshi, Sasaki Izumi, Yamashita Tomohiro, Hosoi Masako, Kato Takahiro A., Tsuda Makoto	4. 巻 143
2. 論文標題 Involvement of exchange protein directly activated by cAMP and tumor progression locus 2 in IL-1 production in microglial cells following activation of $\alpha$ -adrenergic receptors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 133 ~ 140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2020.03.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sagata Noriaki, Kano Shin ichi, Ohgidani Masahiro, Inamine Shogo, Sakai Yasunari, Kato Hiroki, Masuda Keiji, Nakahara Takeshi, Nakahara Kido Makiko, Ohga Shouichi, Furue Masutaka, Sawa Akira, Kanba Shigenobu, Kato Takahiro A.	4. 巻 40
2. 論文標題 Forskolin rapidly enhances neuron like morphological change of directly induced neuronal cells from neurofibromatosis type 1 patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 396 ~ 400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12144	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Akamine Satoshi, Okuzono Sayaka, Yamamoto Hiroyuki, Setoyama Daiki, Sagata Noriaki, Ohgidani Masahiro, Kato Takahiro A., Ishitani Tohru, Kato Hiroki, Masuda Keiji, Matsushita Yuki, Ono Hiroaki, Ishizaki Yoshito, Sanefuji Masafumi, Saito Hiroto, Matsumoto Naomichi, Kang Dongchon, Kanba Shigenobu, et.al	4. 巻 34
2. 論文標題 GNAO1 organizes the cytoskeletal remodeling and firing of developing neurons	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 16601 ~ 16621
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202001113R	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Erabi Hisayuki, Okada Go, Shibasaki Chiyo, Setoyama Daiki, Kang Dongchon, Takamura Masahiro, Yoshino Atsuo, Fuchikami Manabu, Kurata Akiko, Kato Takahiro A., Yamawaki Shigeto, Okamoto Yasumasa	4. 巻 10
2. 論文標題 Kynurenic acid is a potential overlapped biomarker between diagnosis and treatment response for depression from metabolome analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16822 ~ 16822
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-73918-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hayakawa Eisuke, Ohgidani Masahiro, Fujimura Yoshinori, Kanba Shigenobu, Miura Daisuke, Kato Takahiro A.	4. 巻 210
2. 論文標題 Cuprizone-treated mice, a possible model of schizophrenia, highlighting the simultaneous abnormalities of GABA, serine and glycine in hippocampus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Schizophrenia Research	6. 最初と最後の頁 326 ~ 328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.schres.2019.06.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishii Takaya, Ishikawa Mitsuru, Fujimori Koki, Maeda Takuji, Kushima Itaru, Arioka Yuko, Mori Daisuke, Nakatake Yuhki, Yamagata Bun, Nio Shintaro, Kato Takahiro A., Yang Nan, Wernig Marius, Kanba Shigenobu, Mimura Masaru, Ozaki Norio, Okano Hideyuki	4. 巻 6
2. 論文標題 In Vitro Modeling of the Bipolar Disorder and Schizophrenia Using Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cells with Copy Number Variations of PCDH15 and RELN	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 eNEURO	6. 最初と最後の頁 0403 ~ 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/ENEURO.0403-18.2019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nozaki Kanako, Ito Hikaru, Ohgidani Masahiro, Yamawaki Yosuke, Sahin Ezgi Hatice, Kitajima Takashi, Katsumata Seishi, Yamawaki Shigeto, Kato Takahiro A., Aizawa Hidenori	4. 巻 162
2. 論文標題 Antidepressant effect of the translocator protein antagonist ONO-2952 on mouse behaviors under chronic social defeat stress	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropharmacology	6. 最初と最後の頁 107835 ~ 107835
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuropharm.2019.107835	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kato Takahiro A., Kanba Shigenobu, Teo Alan R.	4. 巻 73(8)
2. 論文標題 Hikikomori: Multidimensional understanding, assessment and future international perspectives	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 427 ~ 440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.12895	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 加藤隆弘	4. 巻 72(5)
2. 論文標題 ミクログリアによる社会的意思決定の制御 - ミクログリアは無意識由来行動をつかさどる?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 生体の科学	6. 最初と最後の頁 442-445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 榎本真悟、加藤隆弘	4. 巻 73(7)
2. 論文標題 ストレスを介したミクログリア活性化と精神疾患 - 双方向性双方向性研究アプローチ. 特集 グリアと神経 - 相補的な制御系として	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BRAIN and NERVE	6. 最初と最後の頁 795-802
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 加藤隆弘, 扇谷昌宏, 瀬戸大樹, 久保浩明, 渡部幹, 康東天, 神庭重信	4. 巻 32(1)
2. 論文標題 ヒト血液を用いた精神疾患ミクログリア仮説説明のための橋渡し研究	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本生物学的精神医学会誌	6. 最初と最後の頁 18-25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 加藤隆弘, 稲嶺翔吾, 扇谷昌宏	4. 巻 47(4)
2. 論文標題 ヒト血液由来直接誘導ミクログリア様 (iMG)細胞の開発とリバーストランスレショナル研究への応用	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 59-61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 瀬戸山大樹, 加藤隆弘	4. 巻 37(6)
2. 論文標題 診断バイオマーカーうつ病の血液バイオマーカー開発の試み	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 精神科	6. 最初と最後の頁 592-598
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 加藤隆弘, 扇谷昌宏, 神庭重信	4. 巻 78(10)
2. 論文標題 精神疾患ミクログリア仮説からみた双極性障害とその橋渡し研究	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨牀	6. 最初と最後の頁 1654-1661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 加藤隆弘	4. 巻 31(7)
2. 論文標題 精神疾患におけるミクログリア活性化制御をターゲットとした創薬への期待	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 老年精神医学雑誌	6. 最初と最後の頁 700-710
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 加藤隆弘	4. 巻 31(1)
2. 論文標題 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	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本生物学的精神医学会誌	6. 最初と最後の頁 40-45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 加藤隆弘, 瀬戸山大樹, 桑野信貴, 康東天, 神庭重信	4. 巻 34(5)
2. 論文標題 血液メタボローム解析で抑うつ重症度・自殺念慮を客観的に評価する試み	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 精神科	6. 最初と最後の頁 515-523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 加藤隆弘	4. 巻 19(3)
2. 論文標題 『私の研究紹介』心のミクログリア仮説説明を志して	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 分子精神医学	6. 最初と最後の頁 159-160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 加藤隆弘	4. 巻 34(9)
2. 論文標題 気分障害のミクログリア仮説	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 精神科治療学	6. 最初と最後の頁 1037-1044
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 加藤隆弘	4. 巻 208
2. 論文標題 【連載「精神分析と脳科学が出会ったら？」第1回】脳とところが交差する悩ましい世界への旅	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 こころの科学	6. 最初と最後の頁 8-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 加藤隆弘	4. 巻 35(4)
2. 論文標題 働くミクログリアとその破綻としての精神疾患	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 精神科	6. 最初と最後の頁 341-349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 加藤隆弘	4. 巻 110(4)
2. 論文標題 うつ病・自殺のミクログリア仮説と解明のための橋渡し研究	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 福岡医学雑誌	6. 最初と最後の頁 171-184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 加藤隆弘	4. 巻 209
2. 論文標題 連載「精神分析と脳科学が出会ったら？」第2回】現代の多層化・複雑化した脳科学研究と精神分析の居場所	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 こころの科学	6. 最初と最後の頁 128-131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kuвано N, Kato TA*, Setoyama D, Sato-Kasai M, Shimokawa N, Hayakawa K, Ohgidani M, Sagata N, Kubo H, Kishimoto J, Kang D, Kanba S	4. 巻 231
2. 論文標題 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	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Affective Disorders	6. 最初と最後の頁 74-82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jad.2018.01.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kuвано N, Kato TA*, Mitsuhashi M, Sato-Kasai M, Shimokawa N, Hayakawa K, Ohgidani M, Sagata N, Kubo H, Sakurai T, Kanba S	4. 巻 240
2. 論文標題 Neuron-related blood inflammatory markers as an objective evaluation tool for major depressive disorder: An exploratory pilot case-control study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Affective Disorders	6. 最初と最後の頁 88-98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jad.2018.07.040	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Suzuki H, Ohgidani M, Kuвано N, Chręćtien F, Lorin de la Grandmaison G, Onaya M, Tominaga I, Setoyama D, Kang D, Mimura M, Kanba S, Kato TA	4. 巻 13
2. 論文標題 Suicide and Microglia: Recent Findings and Future Perspectives Based on Human Studies	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncel.2019.00031	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 扇谷昌宏, 細井昌子, 加藤隆弘	4. 巻 76(11)
2. 論文標題 線維筋痛症のトランスレーショナル研究: ミクログリア過剰活性化とTNF-	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本臨牀	6. 最初と最後の頁 1937-1948
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 細井 昌子, 扇谷 昌宏, 加藤 隆弘	4. 巻 35(6)
2. 論文標題 種々の症状を呈する難治性疾患における中枢神経感作の役割の解明とそれによる患者ケアの向上 線維筋痛症と中枢ミクログリア異常仮説 誘導ミクログリア細胞(iMG)による評価	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 神経治療学	6. 最初と最後の頁 S168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 加藤 隆弘, 扇谷 昌宏, 桑野 信貴, 瀬戸山 大樹, 康 東天, 神庭, 重信	4. 巻 29(4)
2. 論文標題 【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】 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	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本生物学的精神医学会誌	6. 最初と最後の頁 182-188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計26件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 加藤隆弘
2. 発表標題 うつ病・自殺のミクログリア仮説説明のための橋渡し研究
3. 学会等名 第17回日本うつ病学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤隆弘
2. 発表標題 ミクログリア分化異常からみた精神神経疾患：患者由来iMG細胞を用いた橋渡し研究
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kato TA
2. 発表標題 Human blood-induced microglia-like (iMG) cells as a reverse translational research tool to clarify mind-brain-body interactions.
3. 学会等名 7th Congress of ASCNP (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤隆弘
2. 発表標題 ヒト血液を用いた精神疾患トランスレーショナル研究：直接誘導ミクログリア様細胞の作成とその応用
3. 学会等名 シグナル伝達医学講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤隆弘
2. 発表標題 精神疾患と緩和－；脳内免疫細胞ミクログリアから心と体の痛みとその緩和を考える
3. 学会等名 第13回日本緩和医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤隆弘
2. 発表標題 ミクログリアと心：脳内免疫細胞が心理社会的活動とその破綻に関わる可能性
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤隆弘
2. 発表標題 ミクログリアと精神疾患：トランスレーショナル研究
3. 学会等名 第41回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤隆弘, 扇谷昌宏, 神庭重信
2. 発表標題 精神疾患患者の血液を用いたミクログリア仮説説明のための橋渡し研究
3. 学会等名 NEURO2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kato TA, Ohgidani M, Kanba S
2. 発表標題 Microglia-focused neuropsychiatric translational research using human bloods; dynamic cellular analysis using induced microglia-like (iMG) cells and various plasma analysis
3. 学会等名 Neuro 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sagata N, Kato TA
2. 発表標題 Why do we need translational research of psychiatric disorders using human directly induced (iN) cells?
3. 学会等名 Neuro 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤隆弘, 扇谷昌宏, 細井昌子
2. 発表標題 ヒト血液由来ミクログリア様 (iMG) 細胞による線維筋痛症の客観的バイオマーカー開発研究
3. 学会等名 日本線維筋痛症学会第11回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kato TA, Ohgidani M, Setoyama D, Kang D, Kanba S
2. 発表標題 Human blood-based microglia monitoring system as a novel translational research tool for psychiatric disorders
3. 学会等名 6th Congress of AsCNP Asian College of Neuropsychopharmacology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤隆弘
2. 発表標題 ヒト血液を用いた精神疾患ミクログリア仮説説明のための橋渡し研究
3. 学会等名 第35回Wako ワークショップ「ミクログリア研究の最前線 - 基礎から臨床へ - 」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kato TA, Setoyama D, Kang D, Kanba S
2. 発表標題 Proposing a Novel Metabolomic Analysis using Free Form of Plasma Metabolites as More Specific Biomarkers for Major Depressive Disorders
3. 学会等名 ACNP 58th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤隆弘
2. 発表標題 ひきこもりという現象からみる未来社会の課題と可能性
3. 学会等名 フューチャー・デザインワークショップ 2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤隆弘
2. 発表標題 気分障害の血液メタボローム解析による客観的診断法の創出
3. 学会等名 島津奨励賞受賞者講演（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤隆弘
2. 発表標題 血液メタボローム解析による気分障害の客観的バイオマーカー開発：採血で抑うつや自殺念慮の予測は可能か？. シンポジウム22「次世代の精神疾患の診断・客観的症候評価法の開発」
3. 学会等名 第114回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤隆弘
2. 発表標題 統合失調症におけるマイクログリア仮説. シンポジウム55「日本人研究者が発信したオリジナルな統合失調症病態仮説を統合する」
3. 学会等名 第114回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤隆弘, 扇谷昌宏, 神庭重信
2. 発表標題 ヒト末梢血単球由来の直接誘導ミクログリア様 (iMG) 細胞を用いた精神疾患トランスレーショナル研究. シンポジウム82「精神疾患研究におけるブレイクスルー~グリア細胞の重要性~」
3. 学会等名 第114回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kato TA
2. 発表標題 Directly-induced neuronal/microglial cells for psychiatric translational research
3. 学会等名 Pan-Asia Symposium on the Genetics of Brain Disorders (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kato TA
2. 発表標題 Blood inflammatory biomarkers of depression and hikikomori focusing on microglia
3. 学会等名 Special Lecture, 3rd Global Conference of Biological Psychiatry (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 津田誠, 加藤隆弘
2. 発表標題 シンポジウム企画「痛覚伝達システムの新しい生体ディフェンスと恒常性維持機構において」(座長: 津田誠・加藤隆弘)
3. 学会等名 第40回日本生物学的精神医学会・第61回日本神経化学学会大会合同年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kato TA, Kuwano N, Setoyama D, Kang D, Kanba S
2. 発表標題 Objective blood biomarkers of depression focusing on tryptophan-kynurenine pathway
3. 学会等名 Symposium, 第15回国際トリプトファン学術集会(ISTRY2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kato TA, Ohgidani M, Kanba S
2. 発表標題 Plenary lecture, Microglia-focused neuropsychiatric translational research using human bloods; dynamic cellular analysis using induced microglia-like (iMG) cells from human monocytes and various plasma analysis
3. 学会等名 Invited Speech, Cold Spring Harbor Asia (CSHA) "Novel Insights into Glia Function & Dysfunction" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kato TA, Kuwano N, Mitsuhashi M, Kanba S
2. 発表標題 Can Neuron-Related Blood Proteins, indicating the Levels of Neuron-Derived Exosomes (NDE), become an Objective Evaluation Tool for Depression?. Poster session
3. 学会等名 57th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology (ACNP) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤隆弘, 扇谷昌宏, 神庭重信
2. 発表標題 ヒト血液由来ミクログリア様 (iMG) 細胞を用いた精神疾患トランスレーショナル研究. 一般シンポジウム「変わりゆくグリア細胞の役割 ~ミクログリア目線で疾患を診る!」
3. 学会等名 日本薬学会 第139年会
4. 発表年 2019年

## 〔図書〕 計3件

1. 著者名 Sagata N, Sakai Y, Kato TA*	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Intech Open, London, UK	5. 総ページ数 142
3. 書名 Clarifying the pathophysiological mechanisms of neuronal abnormalities of NF1 by induced-neuronal (iN) cells from human fibroblasts.	

1. 著者名 加藤隆弘 (分担執筆)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 先端医学社	5. 総ページ数 218
3. 書名 統合失調症における神経免疫とミクログリア. 統合失調症治療の新たなストラテジー第2版	

1. 著者名 Sato-Kasai M, Kato TA*, Ohgidani M, Horikawa H, Mizoguchi Y, Monji A, Kanba S	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer, Singapore	5. 総ページ数 322
3. 書名 Modulating microglial activation as a possible therapeutic target for depression. pp 209-219, Understanding Depression - Volume 1. biomedical and Neurobiological Background (Edited by Kim YK)	

## 〔産業財産権〕

## 〔その他〕

-

## 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	酒井 康成  (Sakai Yasunari)  (10380396)	九州大学・医学研究院・准教授    (17102)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	葛巻 直子  (Kuzumaki Naoko)  (10507669)	星葉科大学・薬学部・准教授    (32676)	
研究分担者	吉川 武男  (Yoshikawa Takeo)  (30249958)	国立研究開発法人理化学研究所・脳神経科学研究センター・室長    (82401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関