

平成30年6月28日現在

機関番号：17102

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2013～2017

課題番号：25117011

研究課題名(和文)統合失調症におけるミクログリア制御異常による白質・シナプス伝達障害の機構解明

研究課題名(英文)Clarifying the microglial abnormality in schizophrenia via white matter-synaptic regulation deficits

研究代表者

神庭 重信(Kanba, Shigenobu)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：50195187

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 49,800,000円

研究成果の概要(和文):精神疾患患者を含む患者でのミクログリア異常を解明するための橋渡し研究ツールとして、末梢血単球に2種類のサイトカイン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、一次性ミクログリア病の那須ハコラ病患者、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の抽出に成功した。さらに、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改良し、わずか1週間で誘導可能な早期iN細胞の作製に独自で成功し、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すことに成功した。

研究成果の概要(英文):To clarify the underlying mechanisms of neuron-microglia abnormalities in schizophrenia and other neuropsychiatric disorders, we have newly developed two translational research tools (cells), (1) directly induced microglia-like (iMG) cells from human blood monocytes for two weeks, and (2) directly induced early-phase induced neuronal (iN) cells from human fibroblasts for two weeks. Using these cells, we have revealed disease-specific cellular level abnormalities in some neuropsychiatric disorders.

研究分野：精神神経科学

キーワード：精神疾患 ミクログリア 直接誘導ミクログリア様細胞 直接誘導ニューロン 那須ハコラ病 統合失調症 双極性障害 レックリングハウゼン氏病

### 1. 研究開始当初の背景

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徐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。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。5年間の本研究の目的は、脳以外のヒト体細胞由来のミクログリア様細胞を開発・作製し、こうした細胞を用いて精神疾患の病態を解明することであった。

### 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）。双極性障害患者では、M2 タイプの特徴的マーカーである CD206 の mRNA 発現がうつ相で上昇していた（Ohgidani et al. Front Immunology 2017）。線維筋痛症をもつ女性患者では、女性健常者と比べて、ATP 刺激後 1 時間の TNF- $\alpha$  mRNA 発現および産生が上昇していた（Ohgidani et al. 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）。

こうした脳以外の体細胞からニューロン・グリア細胞を短期間で作製し橋渡し研究を推進しうる研究室は世界でも限られており、今後、本研究で得られた知見や技術をさらに発展させ、精神疾患の病態解明および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9件)

- 1) Akamine S, Sagata N, Sakai Y, Kato TA, Nakahara T, Matsushita Y, Togao O, Hiwatashi A, Sanefuji M, Ishizaki Y, Torisu H, Saito 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
- 2) 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- $\alpha$ : 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
  - 6) 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
  - 7) 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
  - 8) 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
  - 9) 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1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- $\alpha$  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(九州大学精神科)  
<https://www.med.kyushu-u.ac.jp/psychiatry/>

6. 研究組織

- (1) 研究代表者  
 神庭重信 (Shigenobu Kanba)  
 九州大学大学院医学研究院精神病態医学・教授  
 研究者番号: 50195187

(2)研究連携者

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