

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月18日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H02666

研究課題名(和文)統合失調症の神経活動異常と神経免疫異常：相互メカニズムの解明に向けて

研究課題名(英文)Clarifying the underlying mechanisms of schizophrenia focusing on the abnormalities of neuronal activities and immune responses.

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) 38,140,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症は重篤な社会機能の障害を来す難治性精神疾患であり、神経シナプスの伝達異常仮説を元にして様々な研究がなされてきたが、未だ病態生理は十分には解明されていない。近年、神経系異常に加えて、脳内炎症をはじめとする免疫異常が統合失調症ばかりではなく気分障害・発達障害など様々な精神疾患で示唆され、我々は神経活動異常仮説に加えて、精神疾患ミクログリア仮説を先駆けて提唱してきた。本研究ではこれまで我々が提唱し報告してきた、精神疾患の脳波異常(特にガンマオシレーション異常)と神経免疫異常(特にミクログリアの活動性異常)に関して両仮説の解明とその両者をつなぐ橋渡し研究の成果を論文として報告してきた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

統合失調症の病態はいまだ十分には解明されていません。本研究では、統合失調症およびその関連精神神経疾患(うつ病、双極性障害、てんかん性精神病、発達障害など)における脳神経活動異常と免疫異常の双方に着目し、その精査をヒトを中心とした橋渡し研究アプローチですすめてきました。3年間の研究で、疾患の判別や重症度に関連する脳波異常や血液マーカーを見出すことに成功しました。今回の知見をさらに深めることで、統合失調症を初めとする多くの精神疾患の病態の本質を解明し、将来的には治療法開発に繋げてゆければ幸いです。

研究成果の概要(英文)：In this study, we have conducted a translational research focusing on the two hypothesis; (1) the neuronal activity abnormality hypothesis and (2) the neuroimmune abnormality hypothesis in psychiatric disorders especially schizophrenia and mood disorders. We have clarified some interesting abnormalities using the EEG analysis and blood biomarker analysis in a variety of psychiatric disorders.

研究分野：精神医学・精神神経免疫学

キーワード：統合失調症 脳活動 ガンマオシレーション ミクログリア 橋渡し研究 サイトカイン 気分障害

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は重篤な社会機能の障害を来す難治性精神疾患であり、神経シナプスの伝達異常仮説を元にして様々な研究がなされてきたが、未だ病態生理は十分には解明されていない。近年、神経活動異常に加えて、脳内炎症をはじめとする免疫異常が統合失調症ばかりではなく気分障害・発達障害など様々な精神疾患で示唆され、我々は神経活動異常仮説に加えて(Hirano S et al. *J Neurosci* 2008; Hirano Y et al. *JAMA Psychiatry* 2015 他) 精神疾患ミクログリア仮説を先駆けて提唱してきた(Kato et al. *Schizophr Res* 2007; Kato et al. *J Neurochem* 2008; Monji, Kato & Kanba; *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2009; Kato et al. *Front Psychiatry* 2013 他)。本研究ではこれまで我々が提唱し報告してきた、精神疾患の脳波異常(特にガンマオシレーション異常)と神経免疫異常(特にミクログリアの活動性異常)に関して両仮説の解明とその両者をつなぐ橋渡し研究を推進してきた。

2. 研究の目的

これまで我々が提唱し報告してきた、精神疾患の神経免疫異常とガンマオシレーション異常に関して両仮説を解明することを目的として、3年間研究を推進してきた。

3. 研究の方法

本研究は、九州大学医系地区倫理審査委員会の承認の元で実施した。各精神疾患患者および健康者より、説明と同意の元で、脳波検査、採血といった検査を行い、各種バイオマーカーを測定し、各種臨床症状との関連を調べた。

4. 研究成果

3年間の研究活動を通じて、主に以下のような成果を発表してきた。

脳波により初発統合失調症の帯皮質活動異常の発見 (under review)
fMRI を用いた ASSR 異常の発見 (EBioMedicine 2017)
脳波により統合失調症の位相-振幅変調異常の同定 (Biol Psychiatry CNI 2018)
てんかん性精神病の主座の同定 (Brain Imaging Behav 2019)
統合失調症の大規模共同研究 (脳形態: Neuroimage Clin 2017, NPJ Schizophr 2017, 社会機能: Schizophr Res 2018, PCN 2017、眼球運動: Schizophr Res 2018)
気分障害における帯皮質活動異常についての研究 (J Affect Disord 2016)
統合失調症の聴覚判別機能に関する研究 (in prep)
脳波-fMRI 同時測定 (in prep)
未服薬のうつ患者における末梢血中の神経由来エクソソーム関連サイトカインの同定 (Kuwano et al. J Affective Dis 2018 nov)
疼痛性障害患者由来ミクログリア様細胞における TNF- の異常同定 (Sci Rep 2017)
発達障害関連身体疾患に関する直接誘導ニューロンでの特異的遺伝子発現の同定 (Sci Rep 2017)
未治療未服薬のうつ患者における末梢血中の神経由来エクソソーム関連サイトカインの同定 (Kuwano et al. J Affective Dis 2018 May)
統合失調症とひきこもりとの関連解析 (in prep)
統合失調症関連モデルマウスにおける海馬での GABA 等の代謝動態異常同定 (Hayakawa et al. Schizophr Res 2019, in press)
精神疾患モデルマウスにおける脳波異常と脳内免疫異常に関する解析 (in prep)

なお、精神疾患患者における脳波異常と神経免疫系異常との関連を探るための脳波および血液データを3年間で取得しており、今後の解析によりその臨床的意義のある関連を見出し報告する予定である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 20 件) 以下主な英文論文のみ抜粋

1. Hayakawa E, Ohgidani M, Fujimura Y, Kanba S, Miura D*, Kato TA*: Cuprizone-treated mice, a possible model of schizophrenia, highlighting the simultaneous abnormalities of GABA, serine and glycine in hippocampus. *Schizophrenia Research*, 2019 [Epub ahead of print]
2. Kato TA*, Kanba S, Teo AR: Hikikomori: Multidimensional understanding, assessment and future international perspectives. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2019 [Epub ahead of print]
3. Oribe N, Hirano Y, Del Re E, Seidman LJ, Meshulam-Gately RI, Woodberry KA, Wojcik JD, Ueno

- T, Kanba S, Onitsuka T, Shenton ME, Goldstein JM, Niznikiewicz MA, McCarley RW, Spencer KM. Progressive reduction of auditory evoked gamma in first episode schizophrenia but not clinical high risk individuals. *Schizophr Res*. 2019; 208:145-152.
4. Hirakawa N, Kuga H, Hirano Y, Sato J, Oribe N, Nakamura I, Hirano S, Ueno T, Oda Y, Togao O, Hiwatashi A, Honda H, Kanba S, Onitsuka T. Neuroanatomical substrate of chronic psychosis in epilepsy: an MRI study. *Brain Imaging Behav*. 2019 [Epub ahead of print]
 5. Suzuki H, Ohgidani M, Kuwano N, Chrétien F, Lorin de la Grandmaison G, Onaya M, Tominaga I, Setoyama D, Kang D, Mimura M, Kanba S, Kato TA*: Suicide and Microglia: Recent Findings and Future Perspectives Based on Human Studies. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13:31, 2019 Feb [doi: 10.3389/fncel.2019.00031]
 6. Kuwano N, Kato TA*, Mitsuhashi M, Sato-Kasai M, Shimokawa N, Hayakawa K, Ohgidani M, Sagata N, Kubo H, Sakurai T, Kanba S: Neuron-Related Blood Inflammatory Markers as an Objective Evaluation Tool for Major Depressive Disorder: An Exploratory Pilot Case-Control Study. *Journal of Affective Disorders*, 240, 88-98, 2018 Nov [https://doi: 10.1016/j.jad.2018.07.040.]
 7. 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*, 231, 74-82, 2018 April [https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.01.014]
 8. Hayakawa K, Kato TA*, Watabe M, Teo AR, Horikawa H, Shimokawa N, Sato-Kasai M, Kubo H, Ohgidani M, Sagata N, Toda H, Tateno M, Shinfuku N, Kishimoto J, Kanba S: Blood biomarkers of Hikikomori, a severe social withdrawal syndrome. *Scientific Reports*, 8, 2884, 2018 Feb [DOI:10.1038/s41598-018-21260-w]
 9. Hirano S, Nakhnikian A, Hirano Y, Oribe N, Kanba S, Onitsuka T, Levin M, Spencer KM. Phase-Amplitude Coupling of the Electroencephalogram in the Auditory Cortex in Schizophrenia. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2018; 3:69-76.
 10. Sagata N, Kato TA*, Kano S-I, Ohgidani M, Shimokawa N, Sato-Kasai M, Hayakawa K, Kuwano N, Wilson W, Ishizuka K, Kato S, Nakahara T, Kido-Nakahara M, Sakai Y, Setoyama D, 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*, 7(1), 13905, 2017 [2017 Oct 24, doi: 10.1038/s41598-017-14440-7.]
 11. Kato TA, Ohgidani M, Kanba S: Translational Research on Neuropsychiatric Disorders: Focusing on Microglia Hypothesis. *BRAIN and NERVE* (Japanese), 69(9): 1007-1015, 2017 Sep [DOI: 10.11477/mf.1416200860. PMID: 28900063]
 12. Hayakawa K, Kato TA*, Imamura S, Kasai N Kanba S: Progressive brain atrophy and cognitive decline along with multiple episodes of delirium. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 71(6):418-419, 2017 [doi: 10.1111/pcn.12527]
 13. Hirakawa N, Hirano Y, Nakamura I, Hirano S, Sato J, Oribe N, Ueno T, Kanba S, Onitsuka T. Right hemisphere pitch-mismatch negativity reduction in patients with major depression: An MEG study. *J Affect Disord*. 2017; 215:225-229.
 14. Ikawa D, Makinodan M*, Iwata K, Ohgidani M, Kato TA, Yamashita Y, Yamamuro K, Kimoto S, Toritsuka M, Yamauchi T, Fukami S, Yoshino H, Okumura K, Owada Y, Tsujii M, Sugiyama T, Tsuchiya K, Mori N, Hashimoto R, Matsuzaki H, Kanba S, T Kishimoto: Microglia-derived neuregulin expression in psychiatric disorders. *Brain, Behavior, and Immunity*, 61, 375-385, 2017 Jan
 15. 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]
 16. Kuga H, Onitsuka T, Hirano Y, Nakamura I, Oribe N, Mizuhara H, Kanai R, Kanba S, Ueno T. Increased BOLD Signals Elicited by High Gamma Auditory Stimulation of the Left Auditory Cortex in Acute State Schizophrenia. *EBioMedicine*. 2016; 12:143-149.
 17. Setoyama D, Kato TA*, Hashimoto R, Kunugi H, Hattori K, Hayakawa K, Sato-Kasai M, Shimokawa N, Kaneko S, Yoshida S, Goto Y, Yasuda Y, Yamamori H, Ohgidani M, Sagata N, Miura D, Kang D, Kanba S Human plasma metabolites predict severity of depression and suicidal ideation. *PLoS ONE*, 11(12):e0165267. 2016 Dec [doi: 10.1371/journal.pone.0165267.]
 18. Kato TA*, Ohgidani M, Sagata N, Kanba S: Directly induced glial/neuronal cells from human peripheral tissues: A novel translational research for neuropsychiatric disorders. *Advances in Neuroimmune Biology*, 6(2):95-105, 2016 Nov [DOI: 10.3233/NIB-160109]
 19. 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]
 20. Ohgidani M, Kato TA*, Sagata N, Hayakawa K, Shimokawa N, Sato-Kasai M, Kanba S: TNF- α

from hippocampal microglia directly induces working memory deficits by acute stress in mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, 55, 17-24, 2016

〔学会発表〕(計 5 件)以下主な国際発表のみ抜粋

1. Hirano Y, Kanba S, Spencer KM: Progressive spontaneous and synchrony gamma-band oscillation deficits in first episode schizophrenia. The 2018 Congress of The Schizophrenia International Research Society. 2018.4.5. Florence, Italy.
2. Kato TA, Ohgidani M, Kanba S: 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. Invited Speech, Cold Spring Harbor Asia (CSHA) "Novel Insights into Glia Function & Dysfunction", 2018.12.4, Suzhou, China
3. Kato TA, Kanba S: Directly-induced neuronal/microglial cells for psychiatric translational research. Pan-Asia Symposium on the Genetics of Brain Disorders, 2018.7.10, Shanghai, China
4. Hirano Y, Kanba S, Spencer KM: Abnormal cortical activities in psychosis: toward translational research. 21st International Conference on Biomagnetism. 2018. 8.28. Philadelphia. USA.
5. Hirano Y, Oribe N, Onitsuka T, Kanba S, McCarley RW, Spencer KM: Coincidental disruption of gamma rhythms in first episode schizophrenia. Society for Neuroscience 2017. 2017.11.14, Washington DC, USA

〔図書〕(計 1 件)

1. Sato-Kasai M, Kato TA*, Ohgidani M, Horikawa H, Mizoguchi Y, Monji A, Kanba S: 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), Springer, Singapore, 2018

〔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: 国際特許出願

番号: PCT/JP205/051156

出願年: 2015年1月9日

国内外の別: 国外

取得状況(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: 米国特許登録

番号: US10106775

取得年: 2018年10月23日

国内外の別: 国外

〔その他〕

ホームページ等

<https://www.med.kyushu-u.ac.jp/psychiatry/index.html> (九州大学精神科HP)

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 牧之段 学

ローマ字氏名: Manabu Makinodan

所属研究機関名：奈良県立医科大学

部局：医学部

職名：講師

研究者番号(8桁): 00510182

(2)研究協力者

研究協力者氏名：平野 羊嗣

ローマ字氏名：Yoji Hirano

研究協力者氏名：加藤 隆弘

ローマ字氏名：Takahiro A. Kato