

令和 3 年 6 月 2 日現在

機関番号：17102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2017～2020

課題番号：17H06940・19K20760

研究課題名（和文）ミクログリアTRPチャネルを介した脳内炎症制御による精神疾患治療機序の解明

研究課題名（英文）Clarifying the therapeutic mechanism of psychiatric disorders through the regulation of inflammation in the brain via microglial TRP channels

研究代表者

佐藤 美那（笠井美那）（sato, mina）

九州大学・医学研究院・共同研究員

研究者番号：90802827

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：アリピプラゾールやフィンゴリモドによるTRPチャネルを介したミクログリア活性化制御が精神疾患治療になるという仮説解明のため、モデルマウス実験とともに精神疾患患者由来iMG細胞を用いた双方向性研究を行った。統合失調症関連モデルであるCuprizone投与マウスで、特定の脳部位でのミクログリア活性化を認め、アリピプラゾールおよびフィンゴリモドの投与により、特定の脳部位でその活性化が抑制された。精神疾患患者由来iMG細胞にアリピプラゾールおよびフィンゴリモドを投与してその細胞活性化を評価し、活性化抑制を一部の患者由来iMG細胞で認めた。症例数を増やしての妥当性検証が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来、精神疾患の治療ターゲットは神経シナプスであったが、本研究では神経シナプスにも影響を及ぼす脳内免疫細胞ミクログリアを介した新しい治療機序を見出そうという点で先進的な試みであり、今回のモデル動物および患者由来iMG細胞を用いて萌芽的な興味深い結果を得ており、今後のミクログリア活性化制御を介した治療薬創出が期待される。

研究成果の概要（英文）：We have conducted two splices studies using iMG cells from patients with psychiatric disorders as well as model mouse experiments to elucidate the hypothesis that aripiprazole and fingolimod may regulate microglial TRP channel-mediated activation for the treatment of psychiatric disorders. To elucidate this hypothesis, we have been conducting two splices studies using iMG cells derived from patients with psychiatric disorders as well as model mouse experiments. Cuprizone-treated mice, which are known as a schizophrenia-related model, showed microglial activation in specific brain regions, and aripiprazole and fingolimod treatment suppressed the activation in specific brain regions. We evaluated the cellular activation of aripiprazole and fingolimod in iMG cells derived from patients with psychiatric disorders and found that such activation was suppressed in some patient-derived iMG cells. Validation by increasing the number of cases is warranted.

研究分野：精神神経科学

キーワード：ミクログリア TRPチャネル うつ病 統合失調症 血液由来ミクログリア様（iMG）細胞 フィンゴリモド アリピプラゾール

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

脳全体に分布しているミクログリアは中胚葉由来の脳内免疫細胞であり、様々な物質に応答し炎症性サイトカインやフリーラジカルを産生することで脳内炎症に深く関与している。

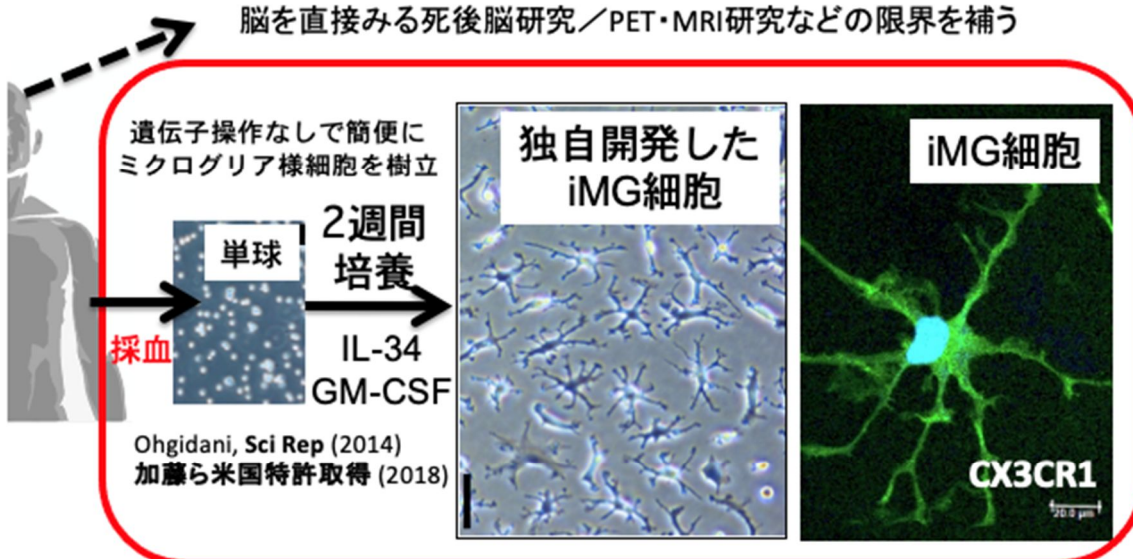
2000年以降、統合失調症やうつ病など精神疾患患者においてミクログリアの過剰活性化を示唆する脳画像所見が報告されるようになった。

研究代表者が所属する九州大学大学院医学研究院精神病態医学内にある分子細胞研究室では、抗精神病薬や抗うつ薬がミクログリア活性化を制御する可能性を仮説として提唱し、その仮説解明のための研究をすすめてきた。

研究代表者は、大学院博士課程時代に抗精神病薬アリピプラゾールに TRPM7 チャンネルを介した TNF- α 産生抑制作用を見出すことに成功し、さらに、研究室で独自開発しているヒト末梢血由来ミクログリア様(iMG)細胞の作製技術を用いて、健常者由来 iMG 細胞でも齧歯類ミクログリア細胞と同様のアリピプラゾールの作用を見出したが、その反応には個人差があり、一部の健常者由来 iMG 細胞では抑制作用を認めなかった (Sato-Kasai ら Schizophr Res 2016)。さらに、アリピプラゾールのミクログリアへの作用機序として TRPM7 阻害作用を新たに発見した (Sato-Kasai ら Schizophr Res 2016)。

ヒト血液単球由来iMG細胞の特徴

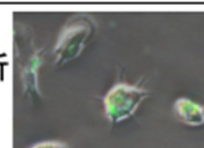
脳を直接みる死後脳研究/PET・MRI研究などの限界を補う



【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



貪食能の評価

iMG細胞はヒト脳ミクログリアに類似 (Microarray・RNAseq)

iPS細胞由来MGと較べての利点

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

2. 研究の目的

本研究では、「少なくとも一部の精神疾患患者においてはミクログリア過剰活性化が起こっており、アリピプラゾールなどの向精神薬、あるいは、フィンゴロミド (FTY720: TRPM7

阻害作用あり)などによるミクログリア TRP チャンネルを介したミクログリア活性化制御が治療になるのでは？」という仮説を立て、その仮説説明を目的とした。

3. 研究の方法

上記仮説を解明するために、精神疾患関連モデルマウス実験とともに、精神疾患患者由来 iMG 細胞を用いた橋渡し研究による双方向性アプローチを推進してきた。

・モデルマウスとしては、統合失調症関連モデルとして知られる cuprizone 投与モデルを作製し、そのモデルマウスに対するアリピプラゾールおよびフィンゴリモドの影響を調べた。特に、脳内のどのような部位でミクログリアが過剰活性化しているか免疫染色等により同定する作業をすすめた。

・臨床研究では、精神疾患患者より採血し、単球を単離し、GM-CSF と IL-34 を 2 週間投与することで iMG 細胞を作製し、その特徴を評価した。

4. 研究成果

(1) モデルマウス実験での成果

cuprizone 投与モデルマウスにおいて脳内のどのような部位でミクログリアが過剰活性化しているか免疫染色等により同定する作業を進め、幾つかの脳部位におけるミクログリア活性化を認め、アリピプラゾールおよびフィンゴリモドの投与により、活性化に伴う脳内変化がレスキューされることを見出した(未公開データのため詳細には触れず)。

(2) ヒト iMG 細胞での成果

精神疾患患者由来 iMG 細胞を用いた橋渡し研究：精神疾患患者由来 iMG 細胞を作製し、ディッシュ上の iMG 細胞にその向精神薬(アリピプラゾールを含む向精神薬)およびフィンゴリモドを投与し、そのサイトカイン応答などの影響を測定し、臨床データとの相関を解析してきた。数例のうつ病患者から iMG 細胞を作製し、アリピプラゾールおよびフィンゴリモドの投与により、iMG 細胞の活性化の影響を調べた。コロナ禍により、作製した症例数は限られており、今後、症例数を増やす予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 4件）

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 該当する
1. 著者名 Kato Takahiro A., Katsuki Ryoko, Kubo Hiroaki, Shimokawa Norihiro, Sato Kasai Mina, Hayakawa Kohei, Kuwano Nobuki, Umene Nakano Wakako, Tateno Masaru, Setoyama Daiki, Kang Dongchon, Watabe Motoki, Sakamoto Shinji, Teo Alan R., Kanba Shigenobu	4. 巻 73(8)
2. 論文標題 Development and validation of the 22 item Tarumi's Modern Type Depression Trait Scale: Avoidance of Social Roles, Complaint, and Low Self Esteem (TACS 22)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 448-457
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.12842	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 Kuwano 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 Teo AR*, Chen JI, Kubo H, Katsuki R, Sato-Kasai M, Shimokawa N, Hayakawa K, Umene-Nakano W, Aikens JE, Kanba S, Kato TA*	4. 巻 72
2. 論文標題 Development and Validation of the 25-item Hikikomori Questionnaire (HQ-25)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 780-788
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.12691.	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 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-naive 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 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	4. 巻 8
2. 論文標題 Blood biomarkers of Hikikomori, a severe social withdrawal syndrome.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2884
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-21260-w	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

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計1件

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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------