

■ 若手最優秀奨励賞

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

加藤 隆弘*

抄録：神経のシナプス間の神経伝達異常仮説に基づいた精神疾患の治療薬の開発がすすめられてきたが、実際には画期的な創薬には未だ到達しておらず、ほとんどの精神疾患では病態すら十分に解明されていない。脳内細胞ミクログリアはサイトカインやフリーラジカルを産生することで脳内免疫細胞として働き、近年ではシナプスと断続的に接触していることも判明し、精神疾患の病態への関与が示唆されはじめています。本稿では筆者らが十年來提唱してきた精神疾患のミクログリア病態治療仮説、および、仮説解明のために推進している主に血液を用いた橋渡し研究を紹介する。

日本生物学的精神医学会誌 31 (1) : 40-45, 2020

Key words : microglia, psychiatric disorders, inflammatory cytokines, brain inflammation, induced microglia-like (iMG) cells

はじめに

20世紀の生物学的精神医学研究の潮流は神経シナプス間の神経伝達異常仮説に基づいた精神疾患の治療法開発であった。残念ながら、21世紀に入り20年がたとうとしている今日でもほとんどの精神疾患では病態すら十分に解明されていない。精神疾患の画期的な治療法開発のためには新しい病態理解が求められている。本稿では、筆者らが十年來提唱してきた精神疾患のミクログリア仮説、および、仮説解明のために推進している橋渡し研究を紹介する。

1. ミクログリアとは

ミクログリア (microglia) は、グリア細胞の一種で、脳全体の10～15%を占めている。中枢神経系では数少ない中胚葉由来の細胞で脳内における主要な免疫細胞であり、定常状態では分枝型 (ramified: ラミファイド型) として樹状に突起を伸ばし脳内の微細な環境を監視している。環境変化にตอบสนองし活性化すると、脳内免疫機構の特に初期におけるメインプレイヤーとして、標的部まで移動し (走化)、アメーバ状の形体 (ameboid: アメー

バ型) へ変化し、サイトカイン、ケモカイン、フリーラジカルといったさまざまな物質を放出し脳内炎症を引き起こす。近年、活性化状態でなくても断続的に神経シナプスとコンタクトしていることが明らかになり³⁷⁾、シナプス刈り込みに不可欠であることも判明し²⁵⁾、従来脇役と思われていたミクログリアに関する脳科学領域での関心が高まっている。

2. 精神疾患患者での脳内ミクログリア過剰活性化

ヒトでのミクログリア活性化評価は、主に死後脳サンプルによる病理組織学的検索と positron emission tomography (PET) 技術を用いた生体画像研究によって行われてきた。2000年以降、死後脳研究により、自殺患者や統合失調症、うつ病などの精神疾患患者においてミクログリア過剰活性化が次々に報告されている^{27, 33, 34)}。ヒト生体でのミクログリア活性化を評価するために、活性化ミクログリアと親和性の高い Translocator protein (18 kDa) (以下、TSPO) をターゲットとする PK11195 などのリガンドを用いた PET 画像検査が臨床研究で用いられ、統合失調症、特に急性期の患者においてミクログリア過剰活性化が報告されてきた^{1, 3, 36)}。うつ病

Translational research to clarify the microglia hypothesis of psychiatric disorders

*九州大学 大学院医学研究院 精神病態医学 (〒812-8582 福岡市東区馬出3丁目1-1) Takahiro A. Kato : Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University. 3-1-1 Maidashi Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan
【加藤 隆弘 E-mail : takahiro@npsych.med.kyushu-u.ac.jp】

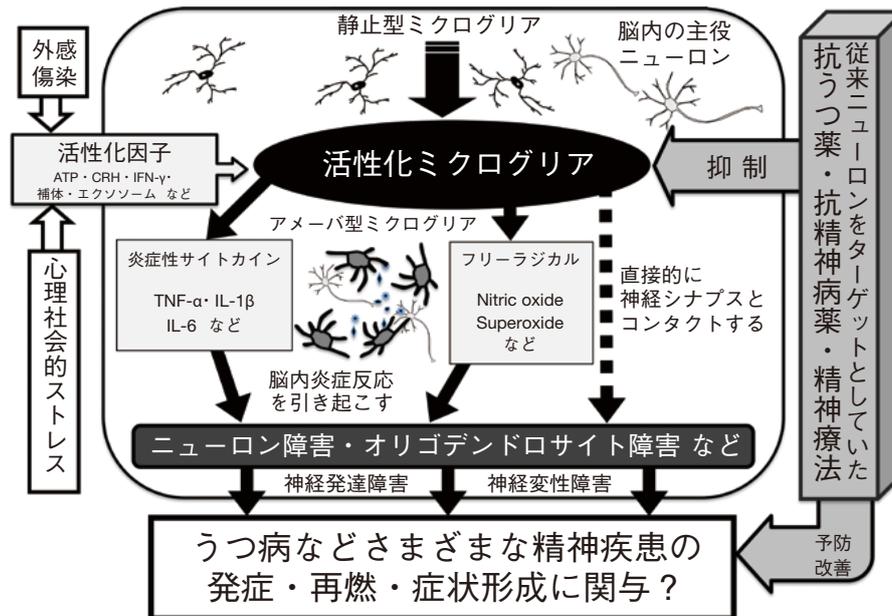


図1 精神疾患におけるミクログリアを介した病態治療仮説
(文献14より引用改変)

患者でも前帯状皮質・海馬など脳内のさまざまな部位でミクログリアが過剰活性化が報告されている^{30, 31)}。うつ病患者の中でも特に自殺念慮の強い患者で前帯状皮質のミクログリア過剰活性化が報告されている⁵⁾。

3. 向精神薬によるミクログリア活性化の抑制作用

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阻害剤にうつ病などの精神疾患患者に対する向精神作用が示唆されている^{15, 18~20)}。

筆者らは神経・シナプス系にばかり作用すると信じられてきた既存の抗精神病薬や抗うつ薬が齧歯類ミクログリアへ直接的に作用し、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^{2, 4, 6~8, 11, 14, 28, 29)}。こうした知見を元に、筆者ら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^{10, 12, 14, 35)} (図1)。他方、筆者らはミノサイクリンを健常者に内服させて実施した社会的意思決定ゲームの結果を元にして、ミクログリアが無意識的行動に影響を与える可能性を見いだしており、無意識的行動や信頼行動などミクログリアによる生理的な精神機能そのものへの影響に関しても着目している^{9, 12, 13, 38, 39)}。

4. ヒト血液を用いたミクログリア仮説説明アプローチ

4.1. ヒト iMG 細胞の開発と応用

従来、ミクログリア細胞をターゲットとした精神疾患研究では、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モレキュラーレベルで解析できず、モデル動物由来ミクログリア細胞を解析せざるを得ない状況にあった。2016年以降、こうした限界を補うことが期待されるヒトiPS細胞由来ミクログリア様細胞の作製技術が次々と報告されている²⁶⁾。先駆けて、筆者らはiPS細胞を使わずに末梢血単球からミクログリア様(induced microglia-like: iMG)細胞を作製する技術を独自開発し²⁴⁾、重要な橋渡し研究ツールとしてすでに活用している²³⁾ (図2)。ヒトiMG細胞は、採取したヒト末梢血から単球を分離し、GM-CSFとIL-34という2種類のサイトカイン添加により、2週間で作製可能である。iPS細胞由来細胞では作製に数か月を有するが、iMG細胞は採血後わずか2週間で遺伝子改変を行わずに作製できることが利点である²⁴⁾ (2018年米国特許取得済)。筆者らは、このiMG技術を用いて、一次性ミクログリア病であるNasu-Hakola病患者、ラピッドサイクラタイプの双極性障害患者、そして、線維筋痛症患者におけるiMG細胞の特異的な活性化パターン(食食刺激やATP刺激によるTNF- α 産生亢進など)を見いだした^{21, 22, 24)}。今後、さまざまな精神疾患患者において

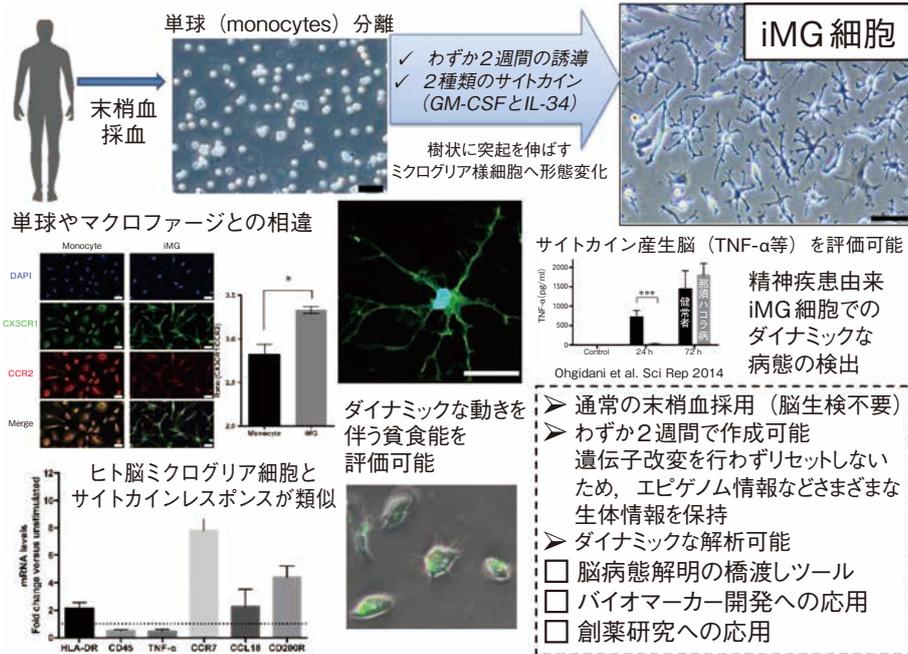


図2 ヒト末梢血由来ミクログリア様細胞 (induced microglia-like cells : iMG) の作製と応用 (文献23より引用改変)

iMG細胞を作製しダイナミックな解析を行い、さらに臨床所見 (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、ミクログリアが精神疾患や精神症状に果たす役割の解明が大きく進むことが期待される。

4.2. エクソソーム関連解析

筆者らは血球成分ばかりでなく、血漿からもミクログリア仮説解明の糸口を探っている。例えば、血漿を用いた神経由来エクソソーム関連の解析を進めている。サンドイッチELISA法を用いて血中の神経由来エクソソームを予測する方法により、ミクログリアの機能維持に不可欠なサイトカインIL-34がうつ病の病態に関与する可能性を見いだしている¹⁶⁾。このサンドイッチELISA法により、未服薬うつ病患者において、血中シナプトフィジン高値も見いだしており¹⁶⁾、筆者らはうつ病初期におけるミクログリア活性化→シナプス傷害→症状形成というパスウェイを想定し、仮説解明のための研究を続けているところである。

4.3. メタボローム解析

他方、抑うつを呈する患者から末梢血を採血しメタボローム解析を実施したところ、抑うつ重症度に関連する血中代謝物をいくつか同定し、さらに、自殺念慮の強さがミクログリア活性化と関連深いトリ

プトファン-キヌレニン代謝経路における複数の代謝物と相関することを見いだした^{17, 32)}。こうした結果は死後脳研究において自殺者の脳内ミクログリアが活性化していたという報告をサポートする知見であり、筆者らはミクログリア活性化の制御とその把握が自殺対策にも有用であると想定し、現在、さまざまな手法を組み合わせた橋渡し研究を推進している³⁵⁾ (図3)。こうした多軸的アプローチは、うつ病や自殺に限らず、さまざまな精神病態の解明、バイオマーカー開発、そして創薬につながることを期待される。

おわりに

本稿では脳内免疫細胞ミクログリアの過剰活性化がさまざまな精神疾患や自殺の病態生理にかかわるかもしれないというミクログリア仮説とその治療仮説、そして、仮説解明のための主に血液を用いた橋渡し研究の一端を紹介した。こうした研究の進展により、将来的にミクログリア活性化制御による新しい精神疾患治療薬が開発されることを期している。

謝辞

本稿では、九州大学精神科・分子細胞研究グループでの15年の成果を中心に紹介しました。神庭重信先生 (九州大学精神科名誉教授)・門司晃先生 (初代研究室グループ長・現 佐賀大学精神科主任教授)

精神疾患のミクログリアに着目した多軸的な橋渡し研究システム

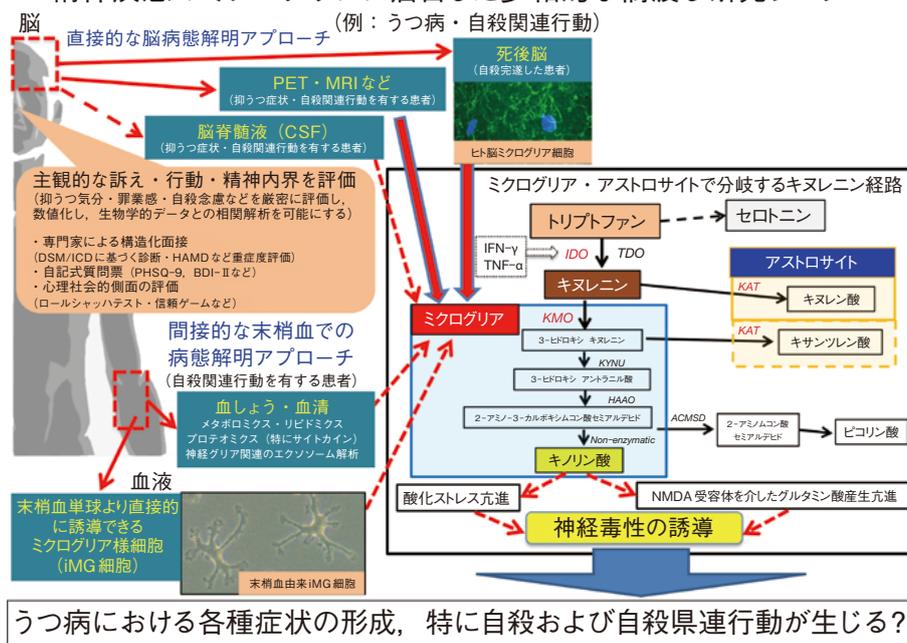


図2 精神疾患のミクログリアに着目した多軸的な橋渡し研究システム (例: うつ病・自殺関連行動) (文献35より引用改変)

(代謝経路における略語) ACMSD : amino-β-carboxymuconate-semialdehyde-decarboxylase, HAAO : hydroxyanthranilate 3, 4-dioxygenase, IDO : indoleamine 2, 3-dioxygenases, IFN : interferon, KAT : kynurenine aminotransferases, KMO : kynurenine 3-monooxygenases, KYNLU : kynureninase, TDO : tryptophan 2, 3-dioxygenase.

はじめこれまでご支援くださった諸先生方に深謝いたします。紹介した研究の一部は、AMED 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (障害者対策総合研究開発事業 (精神障害分野) 19dk0307047 & 19dk0307075, 融合脳 19dm0107095), および、日本学術振興会 (基盤 A 研究 18H04042, 萌芽研究 19K21591, 若手 A 研究 26713039, 新学術領域研究「意志動力学」16H06403, 新学術領域研究「グリアアセンブリ」25117011) の助成金を元を実施した。

開示すべき利益相反は存在しない。本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。

文 献

- 1) van Berckel BN, Bossong MG, Boellaard R, et al (2008) Microglia activation in recent-onset schizophrenia : a quantitative (R)-[11C]PK11195 positron emission tomography study. Biol Psychiatry, 64 : 820-822.
- 2) Bian Q, Kato T, Monji A, et al (2008) The effect of atypical antipsychotics, perospirone, ziprasidone and quetiapine on microglial activation induced by interferon-gamma. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 32 : 42-48.

- 3) Bloomfield PS, Selvaraj S, Veronese M, et al (2016) Microglial activity in people at ultra high risk of psychosis and in schizophrenia : An [(11)C] PBR28 PET brain imaging study. Am J Psychiatry, 173 : 44-52.
- 4) Hashioka S, Klegeris A, Monji A, et al (2007) Anti-depressants inhibit interferon-gamma-induced microglial production of IL-6 and nitric oxide. Exp Neurol, 206 : 33-42.
- 5) Holmes SE, Hinz R, Conen S, et al (2018) Elevated translocator protein in anterior cingulate in major depression and a role for inflammation in suicidal thinking : A positron emission tomography study. Biol Psychiatry, 83 : 61-69.
- 6) Horikawa H, Kato TA, Mizoguchi Y, et al (2010) Inhibitory effects of SSRIs on IFN-gamma induced microglial activation through the regulation of intracellular calcium. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 34 : 1306-1316.
- 7) Kato T, Mizoguchi Y, Monji A, et al (2008) Inhibitory effects of aripiprazole on interferon-gamma-induced microglial activation via intracellular Ca²⁺ reg-

- ulation in vitro. *J Neurochem*, 106 : 815–825.
- 8) Kato T, Monji A, Hashioka S, et al (2007) Risperidone significantly inhibits interferon- γ -induced microglial activation in vitro. *Schizophr Res*, 92 : 108–115.
 - 9) Kato TA and Kanba S (2013) Are microglia minding us? Digging up the unconscious mind-brain relationship from a neuropsychanalytic approach. *Front Hum Neurosci*, 7 : 13.
 - 10) Kato TA, Monji A, Mizoguchi Y, et al (2011) Anti-inflammatory properties of antipsychotics via microglia modulations : are antipsychotics a ‘fire extinguisher’ in the brain of schizophrenia? *Mini Rev Med Chem*, 11 : 565–574.
 - 11) Kato TA, Monji A, Yasukawa K, et al (2011) Aripiprazole inhibits superoxide generation from phorbol-myristate-acetate (PMA)-stimulated microglia in vitro : implication for antioxidative psychotropic actions via microglia. *Schizophr Res*, 129 : 172–182.
 - 12) Kato TA, Watabe M and Kanba S (2013) Neuron-glia interaction as a possible glue to translate the mind-brain gap : A novel multi-dimensional approach toward psychology and psychiatry. *Front Psychiatry*, 4 : 139.
 - 13) Kato TA, Watabe M, Tsuboi S, et al (2012) Minocycline modulates human social decision-making : possible impact of microglia on personality-oriented social behaviors. *PLoS One*, 7 : e40461.
 - 14) Kato TA, Yamauchi Y, Horikawa H, et al (2013) Neurotransmitters, psychotropic drugs and microglia : clinical implications for psychiatry. *Curr Med Chem*, 20 : 331–344.
 - 15) Kohler O, Benros ME, Nordentoft M, et al (2014) Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects : a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry*, 71 : 1381–1391.
 - 16) Kuwano N, Kato TA, Mitsunashi M, et al (2018) Neuron-related blood inflammatory markers as an objective evaluation tool for major depressive disorder : An exploratory pilot case-control study. *J Affect Disord*, 240 : 88–98.
 - 17) Kuwano N, Kato TA, Setoyama D, et al (2018) 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. *J Affect Disord*, 231 : 74–82.
 - 18) Miyaoka T, Wake R, Furuya M, et al (2012) Minocycline as adjunctive therapy for patients with unipolar psychotic depression : an open-label study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 37 : 222–226.
 - 19) Muller N and Schwarz MJ (2008) COX-2 inhibition in schizophrenia and major depression. *Curr Pharm Des*, 14 : 1452–1465.
 - 20) Muller N, Schwarz MJ, Dehning S, et al (2006) The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression : results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol Psychiatry*, 11 : 680–684.
 - 21) Ohgidani M, Kato TA, Haraguchi Y, et al (2017) Microglial CD206 gene has potential as a state marker of bipolar disorder. *Front Immunol*, 7 : 676.
 - 22) Ohgidani M, Kato TA, Hosoi M, et al (2017) Fibromyalgia and microglial TNF- α : Translational research using human blood induced microglia-like cells. *Sci Rep*, 7 : 11882.
 - 23) Ohgidani M, Kato TA and Kanba S (2015) Introducing directly induced microglia-like (iMG) cells from fresh human monocytes : a novel translational research tool for psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci*, 9 : 184.
 - 24) Ohgidani M, Kato TA, Setoyama D, et al (2014) Direct induction of ramified microglia-like cells from human monocytes : dynamic microglial dysfunction in Nasu-Hakola disease. *Sci Rep*, 4 : 4957, 2014
 - 25) Paolicelli RC, Bolasco G, Pagani F, et al (2011) Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science*, 333 : 1456–1458.
 - 26) Pocock JM and Piers TM (2018) Modelling microglial function with induced pluripotent stem cells : an update. *Nat Rev Neurosci*, 19 : 445–452.
 - 27) Radewicz K, Garey LJ, Gentleman SM, et al (2000) Increase in HLA-DR immunoreactive microglia in frontal and temporal cortex of chronic schizophrenics. *J Neuropathol Exp Neurol*, 59 : 137–150.
 - 28) Sato-Kasai M, Kato TA, Ohgidani M, et al (2016) Aripiprazole inhibits polyI : C-induced microglial activation possibly via TRPM7. *Schizophr Res*, 178 : 35–43.
 - 29) Seki Y, Kato TA, Monji A, et al (2013) Pretreatment of aripiprazole and minocycline, but not haloperidol, suppresses oligodendrocyte damage from interferon

- gamma-stimulated microglia in co-culture model. *Schizophr Res*, 151 : 20-28.
- 30) Setiawan E, Attwells S, Wilson AA, et al (2018) Association of translocator protein total distribution volume with duration of untreated major depressive disorder : a cross-sectional study. *Lancet Psychiatry*, 5 : 339-347.
- 31) Setiawan E, Wilson AA, Mizrahi R, et al (2015) Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA Psychiatry*, 72 : 268-275.
- 32) Setoyama D, Kato TA, Hashimoto R, et al (2016) Plasma metabolites predict severity of depression and suicidal ideation in psychiatric patients-A multi-center pilot analysis. *PLoS One*, 11 : e0165267.
- 33) Steiner J, Bielau H, Brisch R, et al (2008) Immunological aspects in the neurobiology of suicide : elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide. *J Psychiatr Res*, 42 : 151-157.
- 34) Steiner J, Mawrin C, Ziegeler A, et al (2006) Distribution of HLA-DR-positive microglia in schizophrenia reflects impaired cerebral lateralization. *Acta Neuropathol*, 112 : 305-316.
- 35) Suzuki H, Ohgidani M, Kuwano N, et al (2019) Suicide and microglia : Recent findings and future perspectives based on human studies. *Front Cell Neurosci*, 13 : 31.
- 36) Takano A, Arakawa R, Ito H, et al (2010) Peripheral benzodiazepine receptors in patients with chronic schizophrenia : a PET study with [¹¹C]DAA1106. *Int J Neuropsychopharmacol*, 13 : 943-950.
- 37) Wake H, Moorhouse AJ, Jinno S, et al (2009) Resting microglia directly monitor the functional state of synapses in vivo and determine the fate of ischemic terminals. *J Neurosci*, 29 : 3974-3980.
- 38) Watabe M, Kato TA, Monji A, et al (2012) Does minocycline, an antibiotic with inhibitory effects on microglial activation, sharpen a sense of trust in social interaction? *Psychopharmacology (Berl)*, 220 : 551-557.
- 39) Watabe M, Kato TA, Tsuboi S, et al (2013) Minocycline, a microglial inhibitor, reduces 'honey trap' risk in human economic exchange. *Sci Rep*, 3 : 1685.

■ ABSTRACT

Translational research to clarify the microglia hypothesis of psychiatric disorders

Takahiro A. Kato

Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Neuronal synaptic dysfunction has been the central hypothesis of psychiatric disorders and drug developments has been conducted based on the above hypothesis. Microglia are immune cells in the brain, releasing cytokines free radicals, and are recently known to contact directly with synapses. In this mini review, we will introduce the microglia hypothesis of psychiatric disorders, and show our recent translational research approach especially using human bloods.

No potential conflicts of interest were disclosed.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 31 (1) : 40-45, 2020)
