

MINI REVIEW・第8回若手研究者育成プログラム奨励賞

精神神経疾患のトランスレーショナル研究

扇谷 昌宏^{1,2)}

我々の脳には、ニューロン以外にも数多くの細胞が存在している。その一種であるミクログリアは、脳内の微小な環境変化に敏速に反応し、食食やサイトカイン産生等を行うことで脳内免疫応答の中心として機能している。また、その機能不全や異常活性化がアルツハイマー病や精神神経疾患等の病態および種々のストレス⁴⁾に関与していることが示唆されている。統合失調症や双極性障害に代表される精神神経疾患は器質的な疾患と異なり、その病態生理を考えると、本質は人間(ヒト)に特有の疾患とも言えるだろう。このヒト特有の疾患を研究するためには、当然ながらヒトの細胞を用いて実験する必要がある。しかし、そのハードルは極めて高い。脳に存在するミクログリアは生検が困難であるため、細胞レベルでの詳細な解析はこれまで不可能であった。そのような中、筆者らは末梢血中の単球からミクログリア様細胞(induced microglia-like cells:iMG細胞)を作製する技術開発に成功した^{3,5)}。iMG細胞は、単球にGM-CSF(顆粒球マクロファージコロニー刺激因子)とIL-34(インターロイキン34)という2種類のサイトカインを添加して2週間培養するだけで作製することが可能である。iPS細胞と異なり、遺伝子組み換え操作の必要がなく、遺伝子組み換え実験施設を有しない一般病院等の臨床施設においても簡便に作製することが可能な点が特徴である。

これまでに筆者らは、このiMG細胞技術を用いて死後脳や脳画像研究でミクログリア異常が示唆されていた疾患に関して、その関与を細胞機能のレベルで明らかにした。筆者らが最初に着目したのは、一次性ミクログリア病として知られる那須・ハコラ病である。那須・ハコラ病は骨折や早発性認知症を呈し、死後脳の病理所見においてミクログリア異常が報告されていた。筆者らは、那須・ハコラ病患者から作製したiMG細胞を用いて種々の実験を行ったところ、食食時に産生される炎症性サイトカインに異常を見いだした⁵⁾。食食能はミクログリアの重要な機能の一つであり、近年ではシナプスの刈り込みへの関与等、ニューロンとの相互作用も注目されている。このような、炎症系の異常を伴うミクログリアの機能異常が那須・ハコラ病の病態に関与していると筆者らは考えている。

さらに筆者らは、双極性障害の急速交代型(ラピッドサイクラー)に関してもiMG細胞を用いて萌芽的な研究を行った。それぞれ別施設からリクルートした患者3名の協力を得て、うつ状態と躁状態の時にそれぞれ採血し、iMG細胞を作製してその活性化状態を比較した。長期入院中の1名の症例では、躁状態の際にM1(炎症)型の遺伝子発現パターンを示した。3名全体では、M2(抗炎症)型の代表的マーカーであるCD206の発現がうつ状態の際

に亢進している(躁状態で低い)ことを見いだした¹⁾。双極性障害に関しては、他の精神神経疾患と比べてもモデル動物研究も少なく、病態が十分に解明されていないが、筆者らの結果は、うつ状態と躁状態の病相転移にミクログリアが寄与している可能性を示唆している。

このように筆者らは、精神神経疾患におけるミクログリアの関与を人間(ヒト)のレベルで明らかにしたいという目標を掲げ、iMG細胞技術を用いて研究を実施してきた。iMG細胞は、寿命が7~10日である単球を分化させて作製するため、被験者の現在の状況(ステイト)を反映するサロゲート細胞になり得ると筆者らは期待している。臨床学的スコアとの関連解析も可能²⁾であり、臨床と基礎を結ぶトランスレーショナル研究ツールとして活用していただきたい。当然ながら筆者らの技術だけでは精神神経疾患の病態を理解することは不可能であり、臨床研究やモデル動物、計算科学といったさまざまな研究手法の融合が望まれる。

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

文 献

- 1) Ohgidani M, Kato TA, Haraguchi Y, et al (2016) Microglial CD206 Gene Has Potential as a State Marker of Bipolar Disorder. *Front Immunol*, 7 : 676.
- 2) Ohgidani M, Kato TA, Hosoi M, et al (2017) Fibromyalgia and microglial TNF-alpha : Translational research using human blood induced microglia-like cells. *Sci Rep*, 7 : 11882.
- 3) 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.
- 4) Ohgidani M, Kato TA, Sagata N, et al (2016) TNF-alpha from hippocampal microglia induces working memory deficits by acute stress in mice. *Brain Behav Immun*, 55 : 17-24.
- 5) 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.