

気分障害患者由来誘導ミクログリア細胞を用いた病態・薬効評価システム開発

扇谷昌宏¹⁾，加藤隆弘^{1,2)}，細井昌子³⁾，神庭重信¹⁾

1) 九州大学大学院医学研究院 精神病態医学

2) 九州大学先端融合医療レドックスナビ研究拠点

3) 九州大学大学院医学研究院 心身医学

【研究の背景】

気分障害・統合失調症をはじめ精神疾患の病態において、脳内免疫細胞ミクログリアの関与が近年示唆されている。我々は、抗精神病薬や抗うつ薬が齧歯類由来ミクログリア細胞の過剰活性化を抑制することを *in vitro* 研究で報告してきた (Kato et al. 2013 Curr Med Chem 他)。精神疾患研究において、齧歯類モデル動物を用いた研究には限界があり、ヒトを対象とした研究が不可欠である。我々は、ヒト末梢血からわずか 2 週間でミクログリア様細胞 (iMG 細胞) を作製する技術を開発し (Ohgidani, et al. Sci Rep 2014)、精神疾患の新しいトランスレーショナル研究ツールとしての iMG 細胞の応用研究を進めている (Ohgidani, Kato & Kanba. Front Cell Neurosci 2015)。

【目 的】

本研究の目的は、iMG 細胞を用いて、気分障害をはじめ精神疾患患者の病態把握・薬効評価システムを開発することである。

【方 法】

本研究は、九州大学における倫理審査委員会の承認のもとで、九州大学病院および関連医療機関を受診中の精神疾患患者・心身症患者 (慢性疼痛を含む) および健常者を対象として、本人の同意を得て、実施した。末梢血採血を行い、IL-34 と GM-CSF により iMG 細胞への誘導を行い、誘導 2 週間後に各種解析を行った。本報告書では、公開可能な慢性疼痛患者における iMG 細胞解析データの一部のみを紹介する。

【結 果】

健常者 10 名と線維筋痛症患者 14 名から、iMG 細胞を作製し、iMG 細胞活性化を評価するために、ATP などのミクログリア活性化物質を投与し、1 時間後、24 時間後の mRNA の発現 (TNF- α 、IL-1 β など) を定量した。同時に、食食による影響も調べた。

食食能は健常者由来 iMG と比べて顕著な違いはなかった。線維筋痛症患者由来 iMG では、ATP 刺激において、特に 1 時間後に TNF- α の活性化亢進傾向を認めた。この TNF- α 反応は、主観的な痛みの強さに正相関していた。さらに興味深いことに、この値は、痛みばかりではなく、抑うつや不安といった精神症状とも有意に相関していた。

【考 察】

本結果は、iMG 細胞の解析により、身体症状 (痛み) ばかりではなく、うつや不安といった精神症状の客観的評価が今後可能になることを示唆しており、今後のさらなる研究が望まれる。気分障害に焦点付けた iMG ベースの評価システムを開発

するためには、大うつ病患者、双極性障害患者から iMG 細胞を作製し、解析することが不可欠であり、現在進行中である。なお、予備実験では、抗精神病薬に対する iMG 細胞の反応性が患者によって異なることが見いだされており、iMG 細胞への向精神薬の影響を事前に調べることで、患者の特性に合わせたコンパニオン治療法の開発が期待される。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究は、末梢血という臨床現場で採取しやすい体細胞から作製したミクログリア様細胞を用いて、精神疾患や心身症における病態把握や薬効評価を行おうとするものであり、基礎研究をベースとしながらも、ヒト由来の細胞で実験できるという点で臨床的な意義は高い。今後のさらなる研究で、ミクログリアを中心とした精神疾患の病態把握、薬効評価という、これまでに無いアプローチから精神疾患の治療に貢献したいと考えている。

【参考・引用文献】

- Kato TA, Yamauchi Y, *et al.*, Neurotransmitters, psychotropic drugs and microglia: clinical implications for psychiatry., *Curr Med Chem*, **20**, 331-344 (2013).
- Ohgidani M, Kato TA, *et al.*, Direct induction of ramified microglia-like cells from human monocytes: dynamic microglial dysfunction in Nasu-Hakola disease., *Sci Rep*, **14**, 4957 (2014).
- 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., *Front Cell Neurosci*, **9**, 184 (2015).