

うつ病・自殺のミクログリア仮説と解明のための橋渡し研究

加藤, 隆弘
九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野

<https://doi.org/10.15017/2558874>

出版情報：福岡醫學雑誌. 110 (4), pp.171-184, 2019-12-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：



総 説

うつ病・自殺のミクログリア仮説と説明のための橋渡し研究

九州大学大学院医学研究院 精神病態医学分野

加 藤 隆 弘

はじめに

うつ病は抑うつ気分、興味関心の喪失、集中困難、思考停止といった精神症状を呈する代表的な精神疾患である。今世紀最大の社会的損失を与える疾患に位置づけられており、その予防、早期介入、治療法開発が急務とされている¹⁾。うつ病の生涯有病率は、欧米諸国では9～16%である²⁾。日本では2000年初頭の調査で6%と報告されているが、日本でもうつ病で医療機関を受診する患者の数は大幅な増加傾向にある。女性の方が男性より2倍罹患しやすく、特に近年では周産期うつ（特に産後うつ）への対応が大きな社会的課題となっている。欧米では若年齢に多く40歳までに発症することが多いが、日本では中高年齢層での発症も少なくない。様々な環境因子、特にストレスとなるようなライフイベント、例えば、幼少期の逆境体験や過労がうつ病の誘因とされている。日本の勤労現場では、中高年の過労によるうつ病罹患、あるいは、若年層を中心として「新型／現代型うつ」と称される回避傾向・自己愛傾向の強い抑うつ症候群が台頭しており、休職、退職、そして、その後ひきこもりへ至るなど労働人口低下につながり、大きな社会問題となっている^{3)~7)}。

うつ病で最も深刻な症状が自殺念慮であり、実際に自殺完遂してしまうケースも稀ではない⁸⁾⁹⁾。自殺の背景として3割がうつ病を罹患しており、うつ病と自殺は密接な関係にある⁸⁾⁹⁾。したがって、自殺予防のためにもうつ病の早期発見・早期介入が重要であり、国内外で様々な心理社会的な取り組みがなされている^{8)~11)}。

うつ病・自殺を予防し適切に介入するためには心理社会的な側面ばかりでなく、生物学的な理解も加えたバイオ・サイコ・ソーシャル (bio-psycho-social) という多面的な理解に基づく適切な介入法の開発が求められるが、うつ病および自殺の生物学的基盤はいまだ十分には解明されていない。従来から、うつ病では脳内セロトニンの低下による神経伝達の異常が原因であるというセロトニン仮説が提唱されており¹²⁾¹³⁾、こうした仮説に基づく抗うつ薬が現在のうつ病治療の中心であるが、3割以上の患者は治療抵抗性を示している¹⁴⁾。他方、ストレスに関連したうつ病を理解するモデルとして視床下部-下垂体-副腎系 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis : 以下、HPA 軸) の異常仮説も以前より提唱されている¹⁵⁾¹⁶⁾。しかしながら、セロトニン仮説、HPA 軸仮説だけで現在のうつ病の病態を完全に掌握しているとはいえず、新たな生物学的な病態理解が求められている。

近年、様々な精神疾患において炎症仮説が提唱されており、うつ病においても髄液・血漿・血清での IL-1 β 、IL-6、TNF- α といった炎症性サイトカインの増加が少なくとも一部の患者で報告されている^{17)~19)}。本稿では、脳内炎症のメインプレイヤーとして働くミクログリアの過剰活性化を介したうつ病および自殺のミクログリア仮説を紹介し、その仮説説明のための橋渡し研究アプローチを紹介する。

1. ミクログリアとは

ミクログリア (microglia) は、脳や脊髄といった中枢神経系に広く分布しているグリア細胞の一種で、脳全体の 10% 程度を占めている。アストロサイトやオリゴデンドロサイトはニューロンと同じ外胚葉由来のグリア細胞であるが、ミクログリアは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る。

ミクログリアは、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。環境変化に応答し活性化すると、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、標的部位まで移動し (走化)、アメーバ状の形体 (ameboid: アメーバ型) へ変化し、神経傷害や神経栄養に重要なサイトカイン、ケモカイン、フリーラジカルといった様々な物質を放出する。末梢のマクロファージと同様にミクログリアは貪食能を有しており、脳内の老廃物を消化する機能が以前より示唆されている。2009 年、生理学研究所における二光子顕微鏡を用いた齧歯類研究により、ミクログリアが活性化状態でなくても断続的にシナプスとコンタクトしていることが明らかになった²⁰⁾。その後、ミクログリアがシナプス刈り込みに不可欠であることも判明し²¹⁾、従来脇役とされていたミクログリアに関するニューロサイエンス領域での関心が近年高まっている。

ミクログリアは、こうした様々な働きを介して、脳内での神経発達・神経保護・神経免疫応答などに重要な役割を担い、ミクログリア機能不全あるいは過剰活性化が神経発達障害・神経変性疾患・疼痛性障害など様々な病態へ関与することが示唆されている^{22)~25)}。

2. モデル動物実験によるストレスとミクログリア

上述のように、ストレスは代表的なうつ病発症の誘因であり、ストレス因によるうつ病の病態仮説として、以前から HPA 軸の異常が示唆されていた¹⁵⁾¹⁶⁾。10 年ほど前より、齧歯類研究において、ストレスがミクログリアを過剰活性化し、行動変容を引き起こすことが示唆されるようになった^{26)~29)}。筆者らの研究室では、ストレス関連モデルマウスとして水浸拘束モデルを用いた実験により、2 時間の単回拘束ストレスによって海馬ミクログリアが活性化し、主要な炎症性サイトカインである TNF- α が過剰産生されることを見出している³⁰⁾。この 2 時間のストレスではミクログリアの形態は分枝型のままで非ストレス群との間で有意な違いを見出せなかったが、ストレス群では TNF- α を過剰産生しており、ミクログリアの形態変化を伴わない過剰活性化の存在を新たに見出した。このモデルでは、2 時間のストレスで Y-maze 試験でのワーキングメモリー障害が起こり、TNF- α ブロッカー (Etanercept) を事前に投与することでその障害がレスキューされた³⁰⁾。今回の 2 時間の海馬への反応は従来から知られている HPA 軸パスウェイによる海馬への反応時間よりも短いため、うつ病の HPA 軸仮説を補填する可能性がある²⁶⁾³⁰⁾。集中困難・注意力低下はうつ病の重要な症状の一つであり、ヒトの日常生活においても、ストレスがかかると忘れっぽくなったり、ミスしやすくなるが、このプロセス解明の一助になるかもしれない。こうした知見により、筆者らはストレス→HPA 軸パスウェイに加えて、HPA 軸パスウェイを経ない海馬ミクログリア活性化→神経シナプスへの作用→集中困難など一部のうつ病関連症状の発生という病態機構を提唱している³⁰⁾。他方、近年うつ病関連モデルとして社会的敗北ストレスモデル (social defeat model) が注目されている。このモデルでは、種の異なる大小のマウス (あるいはラット) を同じゲージに入れることで小型マウスが大型マウスから攻撃を受けてストレスを被るという心理的ストレスモデルである³¹⁾。神戸大学のグループは、社会的敗北ストレスに連日さらされたマウスでは自然免疫において重要な役割を果たす TLR4 受容体を介したミクログリア過剰活性化が生じ、うつ様行動が生じることを見出している³²⁾。

3. うつ病・自殺におけるミクログリア過剰活性化

うつ病患者で認められる高次精神機能障害の評価をモデル動物のみで行うのは不可能である。加えて、ヒト以外の動物において自殺という現象が存在するか定かでない。したがって、うつ病・自殺の病態生理

を理解するためには、ヒトを対象とした研究が不可欠である³³⁾。従来、ヒトでのミクログリア活性化評価は、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、うつ病を含む精神疾患患者でのミクログリア過剰活性化が次々に報告されている³⁴⁾。ドイツのグループは、統合失調症患者・うつ病患者の中でも自殺した患者に限って前帯状皮質・背外側前頭前皮質・視床背内側核において Ameboid 状の活性化ミクログリアが多かったと報告している³⁵⁾³⁶⁾。自殺は自責感・罪業感が強まる急性期・増悪期に生じやすいため、特に急性期においてミクログリアが過剰活性化していることを示唆する最初の報告となった。その後も自殺者の死後脳においてミクログリアの過剰活性化が報告されている³⁷⁾³⁸⁾。

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 2000 年以降、認知症やパーキンソン病などの神経変性疾患患者の臨床研究で用いられ、こうした疾患においてミクログリア過剰活性化が報告されるようになった³⁹⁾⁴⁰⁾。TSPO リガンドを用いた精神疾患患者を対象とした PET 研究は、2009 年頃から報告されはじめており、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^{41)~43)}。2015 年に、カナダ・トロント大学のグループが TSPO リガンドの 1 つである FEPPA を用いた PET 研究により、うつ病患者において前帯状皮質・海馬など脳内の様々な部位でミクログリアが過剰活性化していることを報告している⁴⁴⁾。興味深いことに、この報告では抑うつの重症度と PET による TSPO 結合が正相関しており⁴⁴⁾、海馬でのミクログリア活性化が強いほど抑うつの程度が重症であることを示唆している。さらに、未治療期間が長いほど前頭前皮質・前帯状皮質・島における TSPO 結合が強く、罹患期間が長いほど上記部位での TSPO 結合が強かったという続報を報告している⁴⁵⁾。この続報では、未治療期間が長い患者ほど、そして、抗うつ薬治療歴が短い患者ほど、こうした部位での TSPO 結合が強かった⁴⁵⁾。こうした結果から、うつ病患者ではミクログリアが過剰活性化しており、この活性化が抗うつ薬内服により抑制されている可能性が示唆される。

英国マンチェスター大学のグループは、うつ病患者の中でも特に自殺念慮との関連に着目した PK11195 を用いた PET 研究を報告している⁴⁶⁾。14 人のうつ病患者 (9 名は自殺念慮あり・5 名は自殺念慮なし) と 13 名の健常者との比較において、うつ病患者では前帯状皮質・前頭前皮質・島において TSPO 結合の増加傾向を認め、前帯状皮質では有意な増加であった。前帯状皮質での結合を比較すると、自殺念慮のないうつ病患者の結合能は健常者と同程度であり、自殺念慮を有するうつ病患者では有意に高く、他の部位でも有意差はつかないまでも同様の傾向を認めた。この結果は、特に自殺念慮をもっているうつ病患者においてミクログリアが過剰活性化していることを示唆しており、2008 年に報告された自殺者の死後脳における前頭前皮質でのミクログリア活性化の病理所見を裏付ける結果となった³⁵⁾³⁶⁾。

4. うつ病治療・自殺予防におけるミクログリア活性化制御の可能性

もっぱら神経細胞に特異的に発現すると信じられていたドーパミン受容体 (統合失調症と関連深い D2 受容体など) やセロトニン受容体を含む様々な神経伝達 (ニューロトランスミッター) 受容体をミクログリアも有していることが明らかになっている⁴⁷⁾⁴⁸⁾。したがって、こうした受容体をターゲットとして開発された抗精神病薬・抗うつ薬といった薬剤は、ミクログリアにも直接的に作用を及ぼし何らかの影響を与えている可能性がある。

筆者らの研究室では、2005 年から齧歯類由来ミクログリア培養細胞を用いた *in vitro* 実験を推進し、サイトカインやフリーラジカル産生を様々な抗精神病薬や抗うつ薬が抑制するという知見を集積してきた^{47)49)~55)}。当初、研究室ではマウス由来ミクログリア細胞株である 6-3 細胞を用いた *in vitro* 実験を推進しており、抗うつ薬 imipramine, fluvoxamine, reboxetine が interferon- γ 刺激による IL-6 および一酸化窒素 (nitric oxide: NO) の産生を抑制することを見出した⁵⁵⁾。興味深いことに、気分安定薬で自殺予防効果も示唆されるリチウムでは、IL-6 産生は抑制しなかったが、NO 産生は有意に抑制した⁵⁵⁾。さらに、Horikawa らは、抗うつ薬の中でも選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (Selective Serotonin Reuptake

Inhibitor : SSRI) である paroxetine と sertraline が interferon- γ 刺激による NO と TNF- α の産生を有意に抑制することを見出した⁵²⁾。その他、国外の幾つかのグループは、amitriptyline, clomipramine, imipramine, fluvoxamine, citalopram, venlafaxine といった様々な抗うつ薬に、ミクログリア活性化抑制作用があることを齧歯類ミクログリア細胞による基礎研究で明らかにしている^{56)~58)}。

また、筆者らは、比較的強い抗うつ作用を有する抗精神病薬 aripiprazole が、ミクログリア活性化により誘導される TNF- α やフリーラジカルの産生を抑制する作用を見出してきた^{47)49)~51)}。Aripiprazole のミクログリアへの作用部位に関してはドーパミン受容体を介した作用ではないこと、および、細胞内機序としてはカルシウムシグナルや NADPH oxidase-2 (NOX2) を介していることを見出している⁴⁷⁾⁵¹⁾。さらに、aripiprazole が温度感受性チャネル (Transient Receptor Potential : TRP) の一つである TRP-M7 チャネルの発現を制御していることを見出している⁴⁹⁾。TRP-M7 チャネルの代表的ブロッカーである fingolimod は多発性硬化症の新規治療薬であるが、筆者らの実験ではミクログリア活性化を強力に抑制した⁴⁹⁾。興味深いことに、多発性硬化症患者に fingolimod を投与すると抑うつ症状が改善するという臨床研究が報告されている⁵⁹⁾。こうした結果から、ミクログリアに発現している TRP-M7 チャネルはうつ病の新たな創薬ターゲットになる可能性がある。

他方、Cox-2 阻害薬などの抗炎症薬や抗菌剤 minocycline にミクログリア活性化抑制作用が見出されており⁶⁰⁾、臨床研究では、こうした薬剤による抗うつ作用が報告されている^{61)~64)}。今後、ミクログリア活性化を制御することによる新しいうつ病治療薬の開発とその実用化が期待される^{57)65)~67)}。さらに、活性化ミクログリアが産生する物質 (炎症性サイトカインやフリーラジカルなど) をブロックすることも治療的に有用と思われる。実際に、TNF- α に拮抗的に働く薬剤 (infliximab) が少なくとも一部のうつ病患者において抗うつ作用を認めたという報告がなされている⁶⁸⁾。

現在、筆者らが提唱しているうつ病・自殺におけるミクログリア病態治療仮説を図 1 に呈示する^{57)65)~67)}。

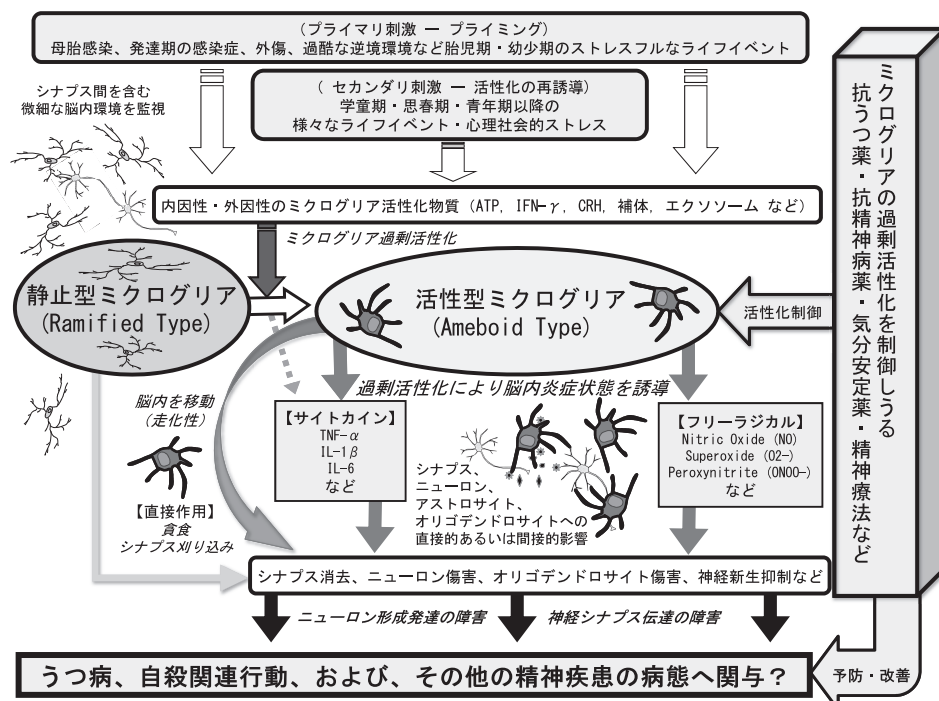


図 1 うつ病・自殺におけるミクログリア仮説
(Kato et al. Current Medicinal Chemistry 2013 より引用・改変)

5. ミクログリア仮説解明のためのヒト血液を用いたモレキュラーレベルの橋渡し研究

上述のストレスモデル動物研究, および, うつ病患者を対象とした死後脳研究・PET 研究によりうつ病および自殺でのミクログリア過剰活性化が示唆されるが, 仮説解明と新しい治療法創出のためには, 患者由来のミクログリアのモレキュラーレベルでの知見が不可欠である. 死後脳ではタイムリーな臨床症状との因果関係を探ることが困難であり, PET 研究ではミクログリア活性化のターゲットが TSPO はじめ数種に限られており, 多種多彩なミクログリア活性化を PET だけで評価することは不可能である. したがって, こうした限界を補うために, 現在, 筆者らの研究室では特に患者の血液を用いた橋渡し研究に力点を置いている³³⁾⁶⁵⁾.

1) ヒト末梢血由来 iMG 細胞を用いた研究

筆者らは, ミクログリアが単球から誘導されるマクロファージと類しているという点に注目し, 2014 年に iPS 細胞を用いずにダイレクトにヒト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⁶⁹⁾, 重要な橋渡し研究ツールとして活用している⁷⁰⁾ (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. 2016 年以降, 米国を中心とした欧米諸国でヒト iPS 細胞由来ミクログリア様細胞を作製する技術が立て続けに報告されている⁷¹⁾. iPS 細胞由来ミクログリア様細胞では作製に数ヶ月を要するが, 筆者らの開発した iMG 細胞は採血後 2 週間で遺伝子改変を行わずに作製可能であるため, 患者の状態 (state) の評価が重要な精神疾患の研究ツールとして特に有用であると考えている (図 2). 筆者らは, iMG 技術を用いてすでに幾つかの疾患における iMG 細胞の特徴的な活性化パターンを報告している⁶⁹⁾⁷²⁾. 若年期から骨折と多彩な精神症状を呈し早発性認知症に至る一次性ミクログリア病である Nasu-Hakola 病患者の iMG 細胞では, 食食刺激後の炎症性サイトカインの産生遅延が認められた⁶⁹⁾. 女

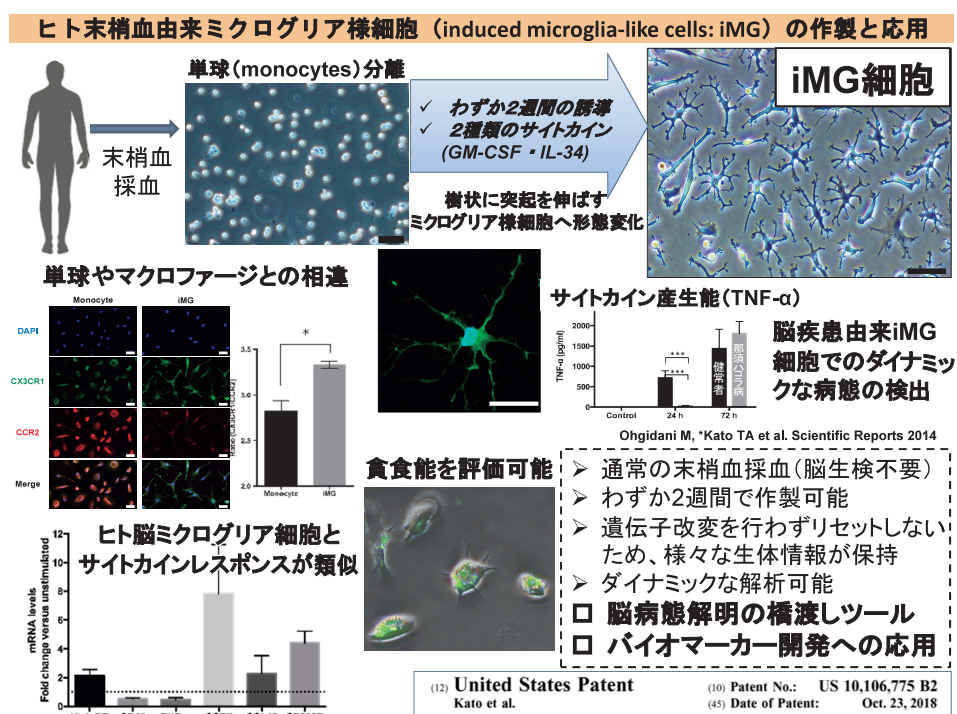


図 2 ヒト末梢血由来ミクログリア様細胞 (induced microglia-like cells : iMG) の作製と応用 (Ohgidani, Kato et al. Scientific Reports 2014 ; Frontiers in Cellular Neuroscience 2015 より引用・改変)

性線維筋痛症患者由来の iMG 細胞は、女性健常者由来の iMG 細胞に較べて、ATP 刺激 1 時間後の TNF- α の mRNA 発現量が有意に高く、この発現量が主観的痛みの強さや抑うつ重症度に正相関していた⁷²⁾。双極性障害・急速交代型の患者 3 名の解析においては、それぞれ「躁相」の時と「うつ相」の時に採血し、iMG 細胞を作製し、その活性化状態を mRNA の発現量で比較検討したところ、M2 型の代表的マーカーであるマンノース受容体 CD206 の mRNA 発現が「うつ相」の時に共通して亢進していた⁷³⁾。その中の一人の男性患者ではうつ状態の時に M2 型優位の mRNA プロファイリングを示した⁷³⁾。双極性障害での「躁」と「うつ」のスイッチに関する生物学的機構はほとんど解明されていないが、この結果はミクログリアにおける免疫応答シフトがスイッチに重要な役割を果たしている可能性を示唆している。

2) サイトカイン・メタボローム・エクソソーム関連解析

ミクログリア仮説解明のための橋渡し研究として、血漿や血清といった液性因子も重要である。うつ病において血漿・血清中の様々な炎症性サイトカイン増加が報告されており^{17)~19)}、うつ病における脳内ミクログリア活性化を部分的に反映している可能性がある。メタボローム解析という質量分析装置を用いた網羅的測定解析技術により、微量の血漿から、100 以上の代謝物を同時測定可能である。筆者らが九州大学病院検査部（康東天教授・瀬戸山大樹助教）の協力を得て実施した多施設研究では、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、抑うつの重症度に関連する血中代謝物を幾つか同定することに成功した⁷⁴⁾。特に、ケトン体の一つ 3-ヒドロキシ酪酸（3-hydroxybutyrate: 3HB: 別名, β -ヒドロキシ酪酸）が抑うつ重症度に最も関与していた⁷⁴⁾。3HB はヒトでは飢餓や絶食時にエネルギー源が枯渇すると肝臓でアセチル CoA から作られ、脳のエネルギー源として活用されている。3HB の受容体の一つである 2 型ヒドロキシカルボン酸受容体 (HCA2) は、脳内ではミクログリアに存在しており⁷⁵⁾、3HB はこの受容体を介して脳内炎症抑制・脳保護に貢献している⁷⁶⁾⁷⁷⁾。うつ病の病態にミクログリアを介した NLRP3 インフラマソーム活性化による脳内炎症の関与が示唆されている³¹⁾。鳥取大学のグループは、社会的敗北ストレスモデルラットにおいて 3HB 投与が治療的に働く可能性を報告している⁷⁸⁾。3HB は NLRP3 インフラマソーム活性化抑制による抗炎症作用が示唆されるため⁷⁹⁾、3HB が血中に多いほど「抑うつ重症度」が高いという筆者らのメタボローム解析結果に関しては、その臨床的意義を十分に検討する必要がある。

セロトニン仮説はうつ病における古典的な仮説として現在でもある程度支持されている¹²⁾¹³⁾。セロトニンの源になるトリプトファンの代謝経路は、主にセロトニン経路とキヌレニン経路に分岐しており、トリプトファンの副代謝経路であるキヌレニン経路は脳内ではミクログリアやアストロサイトの活性化調整に重要な役割を担っている。キヌレニン経路においてアストロサイトではなくミクログリアへの代謝経路が進むことで神経毒性を有するキノリン酸などが誘導され、うつ病など精神疾患の病態に関わるという仮説が提唱されている^{80)~82)}。メタボローム解析ではこうした経路の代謝物を同時測定可能である。自殺とキヌレニン経路との関連を示唆する臨床研究が幾つか報告されており、ミクログリア活性に伴うキヌレニン系代謝物（3 ヒドロキシキヌレニンなど）の血中濃度が高いことが自殺に関連するという報告もなされている^{33)83)~86)}。筆者らの未服薬抑うつ患者（うつ病の診断閾値未満の患者を含む）を対象とした小規模のパイロット研究では、キヌレン酸、キヌレニン、3 ヒドロキシキヌレニンの血漿での低下が自殺念慮の強さに相関していた⁷⁴⁾。初発未治療のうつ病患者による解析において、自殺関連行動はトリプトファン濃度と正の相関を示し、[トリプトファン/キヌレニン] 比とは負の相関を示した。なお、上述のように自殺や自殺念慮とミクログリア過剰活性化との関連を示唆する死後脳や PET での報告もなされている^{35)~37)46)}。つい最近、パスツール研究所のグループは、ミクログリア由来のキノリン酸がうつ病の治療反応性を予測するバイオマーカーとして有用である可能性をモデル動物とヒトとの双方向研究で明らかにしている⁸⁷⁾。こうした知見から、キヌレニン経路を介したミクログリア過剰活性化→キノリン酸の誘導→神経毒性因子の産生→自殺関連の脳ドメインの障害→自殺関連行動というパスウェイが想定され、仮説解明のためには多軸的な橋渡し研究システムによるデータの集積が求められる³³⁾（図 3）。

うつ病・自殺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

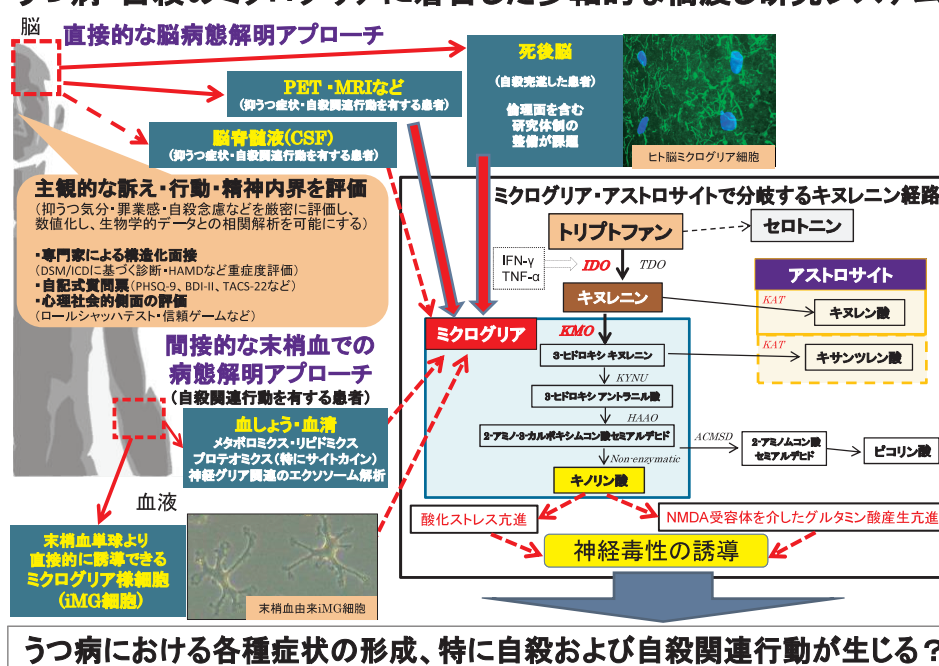


図3 うつ病・自殺のミクログリアに着目した多軸的な橋渡し研究システム

(Suzuki et al. Frontiers in Cellular Neuroscience 2019 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; KYNU, kynureninase; TDO, tryptophan 2,3-dioxygenase.

ところで、血液メタボローム解析がうつ病の層別化に貢献する可能性がある。冒頭で触れたように、「新型／現代型うつ」と称されるタイプの患者が若年層を中心として近年増加しており、こうした患者では抗うつ薬による治療抵抗性が示唆されている⁴⁾⁵⁾⁷⁾。筆者らの小規模パイロット研究において、未服薬うつ病患者では健常者に比べて血漿トリプトファン濃度が有意に低かったが⁸⁸⁾、「新型／現代型うつ」傾向を示すうつ病患者では低くなかった⁸⁹⁾。さらに、「新型／現代型うつ」傾向を簡便に評価可能な自記式調査票(TACS-22: 樽味の「新型／現代型うつ」病前性格評価尺度 22 項目版)のスコアが血漿トリプトファン濃度と正相関しており⁸⁹⁾、この値がうつ病層別化に有用な客観的バイオマーカーであるかもしれない、大規模サンプルでの検証が求められる。

近年、アクセス困難な脳内の動態を探るために、リキッドバイオプシー (Liquid Biopsy) として末梢血で測定可能な脳由来エクソソームの計測が注目されている。筆者らは、サンドイッチ ELISA 法を用いて神経由来エクソソームと関連する (脳由来の) サイトカインを間接的に予測する方法を開発しており、未服薬うつ病患者では IL-34 が有意に高いことを見出している⁹⁰⁾。IL-34 はミクログリアの機能維持に不可欠なサイトカインであり、筆者らが開発した iMG 細胞の誘導に不可欠なサイトカインでもある⁶⁹⁾。この結果は、うつ病の特に初期においてはミクログリア機能が亢進している可能性を示唆しており、今後の検証とその意義の解明が重要である。

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うつ病・自殺の病態生理に関わるかもしれないというミクログリア仮説と、その仮説解明のための橋渡し研究の一端を紹介した。うつ病・自殺のミクログリア仮説解明のためには、図3のように、バイオ・サイコ・ソーシャルモデルに立脚した臨床データを網羅

的に取得できるシステムの開発が重要であり、こうしたシステムにより多層的なデータを経時的に解析することで、うつ病・自殺に限らず、様々な精神疾患や精神症状の生物学的基盤が明らかになることが期待される³³⁾。今後、こうした研究が発展することで、ミクログリアの活性化制御によるうつ病や自殺に対する新しい治療法・予防法が創出されることが期待される。

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）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、研究室の扇谷昌宏博士、堀川英喜博士、佐藤美那博士、早川宏平博士、桑野信貴博士の学位論文の内容です。これらの研究は、主に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）の助成金を元に実施しました。

参 考 文 献

- 1) Vos Theo : Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 386 : 743–800, 2015.
- 2) Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE and Wang PS : National Comorbidity Survey Replication : The epidemiology of major depressive disorder : results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 289 : 3095–3105, 2003.
- 3) Kato TA, Kanba S and Teo AR : Hikikomori : experience in Japan and international relevance. *World Psychiatry* 17 : 105–106, 2018.
- 4) Kato TA, Hashimoto R, Hayakawa K, Kubo H, Watabe M, Teo AR and Kanba S : Multidimensional anatomy of ‘modern type depression’ in Japan : A proposal for a different diagnostic approach to depression beyond the DSM-5. *Psychiatry Clin Neurosci* 70 : 7–23, 2016.
- 5) Kato TA and Kanba S : Modern-Type Depression as an “Adjustment” Disorder in Japan : The Intersection of Collectivistic Society Encountering an Individualistic Performance-Based System. *Am J Psychiatry* 174 : 1051–1053, 2017.
- 6) Kato TA, Shinfuku N, Fujisawa D, Tateno M, Ishida T, Akiyama T, Sartorius N, Teo AR, Choi TY, Wand AP, Balhara YP, Chang JP, Chang RY, Shadloo B, Ahmed HU, Lerthattasilp T, Umene-Nakano W, Horikawa H, Matsumoto R, Kuga H, Tanaka M and Kanba S : Introducing the concept of modern depression in Japan ; an international case vignette survey. *J Affect Disord* 135 : 66–76, 2011.
- 7) Kato TA, Shinfuku N, Sartorius N and Kanba S : Are Japan’s hikikomori and depression in young people spreading abroad? *Lancet* 378 : 1070, 2011.
- 8) Chesney E, Goodwin GM and Fazel S : Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders : a meta-review. *World Psychiatry* 13 : 153–160, 2014.
- 9) Mann JJ, Apter A, Bertolote J, Beautrais A, Currier D, Haas A, Hegerl U, Lonngvist J, Malone K, Marusic A, Mehlum L, Patton G, Phillips M, Rutz W, Rihmer Z, Schmidtke A, Shaffer D, Silverman M, Takahashi Y, Varnik A, Wasserman D, Yip P and Hendin H : Suicide prevention strategies : a systematic review. *JAMA* 294 : 2064–2074, 2005.
- 10) Kubo H, Urata H, Katsuki R, Hirashima M, Ueno S, Suzuki Y, Fujisawa D, Hashimoto N, Kobara K, Cho T, Mitsui T, Kanba S, Otsuka K and Kato TA : Development of MHFA-based 2-h educational program for early intervention in depression among office workers : A single-arm pilot trial. *PLoS One* 13 : e0208114, 2018.
- 11) Nakagami Y, Kubo H, Katsuki R, Sakai T, Sugihara G, Naito C, Oda H, Hayakawa K, Suzuki Y, Fujisawa D, Hashimoto N, Kobara K, Cho T, Kuga H, Takao K, Kawahara Y, Matsumura Y, Murai T, Akashi K, Kanba S, Otsuka K and Kato TA : Development of a 2-h suicide prevention program for medical staff including nurses and medical residents : A two-center pilot trial. *J Affect Disord* 225 : 569–576, 2018.
- 12) Owens MJ and Nemeroff CB : Role of serotonin in the pathophysiology of depression : focus on the serotonin

- transporter. *Clin Chem* 40 : 288-295, 1994.
- 13) Fakhoury M : Revisiting the Serotonin Hypothesis : Implications for Major Depressive Disorders. *Mol Neurobiol*, 2015.
 - 14) Fava M : Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 53 : 649-659, 2003.
 - 15) Juruena MF, Bocharova M, Agustini B and Young AH : Atypical depression and non-atypical depression : Is HPA axis function a biomarker? A systematic review. *J Affect Disord* 233 : 45-67, 2018.
 - 16) Kunugi H, Hori H and Ogawa S : Biochemical markers subtyping major depressive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 69 : 597-608, 2015.
 - 17) Leighton SP, Nerurkar L, Krishnadas R, Johnman C, Graham GJ and Cavanagh J : Chemokines in depression in health and in inflammatory illness : a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 23 : 48-58, 2018.
 - 18) Young JJ, Bruno D and Pomara N : A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder. *J Affect Disord* 169 : 15-20, 2014.
 - 19) Enache D, Pariante CM and Mondelli V : Markers of central inflammation in major depressive disorder : A systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue. *Brain Behav Immun*, 2019.
 - 20) Wake H, Moorhouse AJ, Jinno S, Kohsaka S and Nabekura J : Resting microglia directly monitor the functional state of synapses in vivo and determine the fate of ischemic terminals. *J Neurosci* 29 : 3974-3980, 2009.
 - 21) Paolicelli RC, Bolasco G, Pagani F, Maggi L, Scianni M, Panzanelli P, Giustetto M, Ferreira TA, Guiducci E, Dumas L, Ragozzino D and Gross CT : Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science* 333 : 1456-1458, 2011.
 - 22) Kawamura MF, Yamasaki R, Kawamura N, Tateishi T, Nagara Y, Matsushita T, Ohyagi Y and Kira J : Impaired recruitment of neuroprotective microglia and T cells during acute neuronal injury coincides with increased neuronal vulnerability in an amyotrophic lateral sclerosis model. *Exp Neurol* 234 : 437-445, 2012.
 - 23) Kim HJ, Cho MH, Shim WH, Kim JK, Jeon EY, Kim DH and Yoon SY : Deficient autophagy in microglia impairs synaptic pruning and causes social behavioral defects. *Mol Psychiatry* 22 : 1576-1584, 2017.
 - 24) Inoue K and Tsuda M : Microglia in neuropathic pain : cellular and molecular mechanisms and therapeutic potential. *Nat Rev Neurosci* 19 : 138-152, 2018.
 - 25) Ransohoff RM and Perry VH : Microglial physiology : unique stimuli, specialized responses. *Annu Rev Immunol* 27 : 119-145, 2009.
 - 26) Kato TA, Hayakawa K, Monji A and Kanba S : Missing and Possible Link between Neuroendocrine Factors, Neuropsychiatric Disorders, and Microglia. *Front Integr Neurosci* 7 : 53, 2013.
 - 27) Walker FR, Nilsson M and Jones K : Acute and chronic stress-induced disturbances of microglial plasticity, phenotype and function. *Curr Drug Targets* 14 : 1262-1276, 2013.
 - 28) Hinwood M, Tynan RJ, Charnley JL, Beynon SB, Day TA and Walker FR : Chronic stress induced remodeling of the prefrontal cortex : structural re-organization of microglia and the inhibitory effect of minocycline. *Cereb Cortex* 23 : 1784-1797, 2013.
 - 29) Hinwood M, Morandini J, Day TA and Walker FR : Evidence that microglia mediate the neurobiological effects of chronic psychological stress on the medial prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 22 : 1442-1454, 2012.
 - 30) Ohgidani M, Kato TA, Sagata N, Hayakawa K, Shimokawa N, Sato-Kasai M and Kanba S : TNF-alpha from hippocampal microglia induces working memory deficits by acute stress in mice. *Brain Behav Immun* 55 : 17-24, 2016.
 - 31) Iwata M, Ota KT, Li XY, Sakaue F, Li N, Dutheil S, Banasr M, Duric V, Yamanashi T, Kaneko K, Rasmussen K, Glasebrook a, Koester A, Song D, Jones KA, Zorn S, Smagin G and Duman RS : Psychological Stress Activates the Inflammasome via Release of Adenosine Triphosphate and Stimulation of the Purinergic Type 2X7 Receptor. *Biol Psychiatry* 80 : 12-22, 2016.
 - 32) Nie X, Kitaoka S, Tanaka K, Segi-Nishida E, Imoto Y, Ogawa A, Nakano F, Tomohiro A, Nakayama K, Taniguchi M, Mimori-Kiyosue Y, Kakizuka A, Narumiya S and Furuyashiki T : The Innate Immune Receptors TLR2/4 Mediate Repeated Social Defeat Stress-Induced Social Avoidance through Prefrontal Microglial Activation. *Neuron* 99 : 464-479 e467, 2018.
 - 33) Suzuki H, Ohgidani M, Kuwano N, Chrétien F, de la Grandmaison GL, Onaya M, Tominaga I, Setoyama D, Kang D, Mimura M, Kanba S and Kato TA : Suicide and Microglia : Recent Findings and Future Perspectives Based on Human Studies. *Front Cell Neurosci* 13 : 31, 2019.
 - 34) Radewicz K, Garey LJ, Gentleman SM and Reynolds R : Increase in HLA-DR immunoreactive microglia in

- frontal and temporal cortex of chronic schizophrenics. *J Neuropathol Exp Neurol* 59 : 137-150, 2000.
- 35) Steiner J, Bielau H, Brisch R, Danos P, Ullrich O, Mawrin C, Bernstein HG and Bogerts B : Immunological aspects in the neurobiology of suicide : elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide. *J Psychiatr Res* 42 : 151-157, 2008.
 - 36) Steiner J, Mawrin C, Ziegeler A, Bielau H, Ullrich O, Bernstein HG and Bogerts B : Distribution of HLA-DR-positive microglia in schizophrenia reflects impaired cerebral lateralization. *Acta Neuropathol* 112 : 305-316, 2006.
 - 37) Torres-Platas SG, Cruceanu C, Chen GG, Turecki G and Mechawar N : Evidence for increased microglial priming and macrophage recruitment in the dorsal anterior cingulate white matter of depressed suicides. *Brain Behav Immun* 42 : 50-59, 2014.
 - 38) Schnieder TP, Trencsevska I, Rosoklija G, Stankov A, Mann JJ, Smiley J and Dwork AJ : Microglia of prefrontal white matter in suicide. *J Neuropathol Exp Neurol* 73 : 880-890, 2014.
 - 39) Edison P, Ahmed I, Fan Z, Hinz R, Gelosa G, Ray Chaudhuri K, Walker Z, Turkheimer FE and Brooks DJ : Microglia, amyloid, and glucose metabolism in Parkinson's disease with and without dementia. *Neuropsychopharmacology* 38 : 938-949, 2013.
 - 40) Cagnin A, Brooks DJ, Kennedy AM, Gunn RN, Myers R, Turkheimer FE, Jones T and Banati RB : In-vivo measurement of activated microglia in dementia. *Lancet* 358 : 461-467, 2001.
 - 41) Takano A, Arakawa R, Ito H, Tateno A, Takahashi H, Matsumoto R, Okubo Y and Suhara T : Peripheral benzodiazepine receptors in patients with chronic schizophrenia : a PET study with [¹¹C]DAA1106. *Int J Neuropsychopharmacol* 13 : 943-950, 2010.
 - 42) Bloomfield PS, Selvaraj S, Veronese M, Rizzo G, Bertoldo A, Owen DR, Bloomfield MAP, Bonoldi I, Kalk N, Turkheimer F, McGuire P, de Paola V and Howes OD : 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, 2016.
 - 43) van Berckel BN, Bossong MG, Boellaard R, Kloet R, Schuitmaker A, Caspers E, Luurtsema G, Windhorst AD, Cahn W, Lammertsma AA and Kahn RS : Microglia activation in recent-onset schizophrenia : a quantitative (R)-[¹¹C]PK11195 positron emission tomography study. *Biol Psychiatry* 64 : 820-822, 2008.
 - 44) Setiawan E, Wilson AA, Mizrahi R, Rusjan PM, Miler L, Rajkowska G, Suridjan I, Kennedy JL, Rekkas PV, Houle S and Meyer JH : Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA Psychiatry* 72 : 268-275, 2015.
 - 45) Setiawan E, Attwells S, Wilson AA, Mizrahi R, Rusjan PM, Miler L, Xu C, Sharma S, Kish S, Houle S and Meyer JH : Association of translocator protein total distribution volume with duration of untreated major depressive disorder : a cross-sectional study. *Lancet Psychiatry* 5 : 339-347, 2018.
 - 46) Holmes SE, Hinz R, Conen S, Gregory CJ, Matthews JC, Anton-Rodriguez JM, Gerhard A and Talbot PS : 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, 2018.
 - 47) Kato T, Mizoguchi Y, Monji A, Horikawa H, Suzuki SO, Seki Y, Iwaki T, Hashioka S and Kanba S : Inhibitory effects of aripiprazole on interferon-gamma-induced microglial activation via intracellular Ca²⁺ regulation in vitro. *J Neurochem* 106 : 815-825, 2008.
 - 48) Pocock JM and Kettenmann H : Neurotransmitter receptors on microglia. *Trends Neurosci* 30 : 527-535, 2007.
 - 49) 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 and Kanba S : Aripiprazole inhibits polyI : C-induced microglial activation possibly via TRPM7. *Schizophr Res* 178 : 35-43, 2016.
 - 50) Seki Y, Kato TA, Monji A, Mizoguchi Y, Horikawa H, Sato-Kasai M, Yoshiga D and Kanba S : 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, 2013.
 - 51) Kato TA, Monji A, Yasukawa K, Mizoguchi Y, Horikawa H, Seki Y, Hashioka S, Han YH, Kasai M, Sonoda N, Hirata E, Maeda Y, Inoguchi T, Utsumi H and Kanba S : 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, 2011.
 - 52) Horikawa H, Kato TA, Mizoguchi Y, Monji A, Seki Y, Ohkuri T, Gotoh T, Yonaha M, Ueda T, Hashioka S and Kanba S : Inhibitory effects of SSRIs on IFN-gamma induced microglial activation through the regulation of intracellular calcium. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34 : 1306-1316, 2010.

- 53) Bian Q, Kato T, Monji A, Hashioka S, Mizoguchi Y, Horikawa H and Kanba S : The effect of atypical antipsychotics, perospirone, ziprasidone and quetiapine on microglial activation induced by interferon-gamma. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32 : 42-48, 2008.
- 54) Kato T, Monji A, Hashioka S and Kanba S : Risperidone significantly inhibits interferon-gamma-induced microglial activation in vitro. *Schizophr Res* 92 : 108-115, 2007.
- 55) Hashioka S, Klegeris A, Monji A, Kato T, Sawada M, McGeer PL and Kanba S : Antidepressants inhibit interferon-gamma-induced microglial production of IL-6 and nitric oxide. *Exp Neurol* 206 : 33-42, 2007.
- 56) Zhang Y, Bi X, Adebiyi O, Wang J, Mooshekhian A, Cohen J, Wei Z, Wang F and Li XM : Venlafaxine Improves the Cognitive Impairment and Depression-Like Behaviors in a Cuprizone Mouse Model by Alleviating Demyelination and Neuroinflammation in the Brain. *Front Pharmacol* 10 : 332, 2019.
- 57) Kato TA, Yamauchi Y, Horikawa H, Monji A, Mizoguchi Y, Seki Y, Hayakawa K, Utsumi H and Kanba S : Neurotransmitters, psychotropic drugs and microglia : clinical implications for psychiatry. *Curr Med Chem* 20 : 331-344, 2013.
- 58) Kato TA, Monji A, Mizoguchi Y, Hashioka S, Horikawa H, Seki Y, Kasai M, Utsumi H and Kanba S : 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, 2011.
- 59) Hunter SF, Agius M, Miller DM, Cutter G, Barbato L, McCague K, Meng X, Agashivala N, Chin P and Hollander E : Impact of a switch to fingolimod on depressive symptoms in patients with relapsing multiple sclerosis : An analysis from the EPOC (Evaluate Patient Out Comes) trial. *J Neurol Sci* 365 : 190-198, 2016.
- 60) Yrjanheikki J, Keinanen R, Pellikka M, Hökfelt T and Koistinaho J : Tetracyclines inhibit microglial activation and are neuroprotective in global brain ischemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95 : 15769-15774, 1998.
- 61) Köhler O, Benros ME, Nordentoft M, Farkouh ME, Iyengar RL, Mors O and Krogh J : 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, 2014.
- 62) Miyaoka T, Wake R, Furuya M, Liaury K, Ieda M, Kawakami K, Tsuchie K, Taki M, Ishihara K, Araki T and Horiguchi J : Minocycline as adjunctive therapy for patients with unipolar psychotic depression : an open-label study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 37 : 222-226, 2012.
- 63) Müller N and Schwarz MJ : COX-2 inhibition in schizophrenia and major depression. *Curr Pharm Des* 14 : 1452-1465, 2008.
- 64) Müller N, Schwarz MJ, Dehning S, Douhe A, Cerovecki A, Goldstein-Müller B, Spellmann I, Hetzel G, Maino K, Kleindienst N, Möller HJ, Arolt V and Riedel M : 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, 2006.
- 65) Kato TA, Watabe M and Kanba S : 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, 2013.
- 66) Kato TA and Kanba S : Are microglia minding us? Digging up the unconscious mind-brain relationship from a neuropsychanalytic approach. *Front Hum Neurosci* 7 : 13, 2013.
- 67) Monji A, Kato T and Kanba S : Cytokines and schizophrenia : Microglia hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 63 : 257-265, 2009.
- 68) Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, Shuo C, Schettler P, Drake DF, Haroon E and Miller AH : A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression : the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry* 70 : 31-41, 2013.
- 69) Ohgidani M, Kato TA, Setoyama D, Sagata N, Hashimoto R, Shigenobu K, Yoshida T, Hayakawa K, Shimokawa N, Miura D, Utsumi H and Kanba S : Direct induction of ramified microglia-like cells from human monocytes : dynamic microglial dysfunction in Nasu-Hakola disease. *Sci Rep* 4 : 4957, 2014.
- 70) Ohgidani M, Kato TA and 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.
- 71) Pocock JM and Piers TM : Modelling microglial function with induced pluripotent stem cells : an update. *Nat Rev Neurosci* 19 : 445-452, 2018.
- 72) Ohgidani M, Kato TA, Hosoi M, Tsuda M, Hayakawa K, Hayaki C, Iwaki R, Sagata N, Hashimoto R, Inoue K, Sudo N and Kanba S : Fibromyalgia and microglial TNF-alpha : Translational research using human blood induced microglia-like cells. *Sci Rep* 7 : 11882, 2017.

- 73) Ohgidani M, Kato TA, Haraguchi Y, Matsushima T, Mizoguchi Y, Murakawa-Hirachi T, Sagata N, Monji A and Kanba S : Microglial CD206 Gene Has Potential as a State Marker of Bipolar Disorder. *Front Immunol* 7 : 676, 2017.
- 74) Setoyama D, Kato TA, Hashimoto R, Kunugi H, Hattori K, Hayakawa K, Sato-Kasai M, Shimokawa N, Kaneko S, Yoshida S, Goto YI, Yasuda Y, Yamamori H, Ohgidani M, Sagata N, Miura D, Kang D and Kanba : Plasma Metabolites Predict Severity of Depression and Suicidal Ideation in Psychiatric Patients-A Multicenter Pilot Analysis. *PLoS One* 11 : e0165267, 2016.
- 75) Offermanns S, Colletti SL, Lovenberg TW, Semple G, Wise A and IJzerman AP : International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXII : Nomenclature and Classification of Hydroxy-carboxylic Acid Receptors (GPR81, GPR109A, and GPR109B). *Pharmacol Rev* 63 : 269-290, 2011.
- 76) Graff EC, Fang H, Wanders D and Judd RL : Anti-inflammatory effects of the hydroxycarboxylic acid receptor 2. *Metabolism* 65 : 102-113, 2016.
- 77) Rahman M, Muhammad S, Khan MA, Chen H, Ridder DA, Müller-Fielitz H, Pokorná B, Vollbrandt T, Stölting I, Nadrowitz R, Okun JG, Offermanns S and Schwaninger M : The beta-hydroxybutyrate receptor HCA2 activates a neuroprotective subset of macrophages. *Nat Commun* 5 : 3944, 2014.
- 78) Yamanashi T, Iwata M, Kamiya N, Tsunetomi K, Kajitani N, Wada N, Iitsuka T, Yamauchi T, Miura A, Pu S, Shirayama Y, Watanabe K, Duman RS and Kaneko K : Beta-hydroxybutyrate, an endogenous NLRP3 inflammasome inhibitor, attenuates stress-induced behavioral and inflammatory responses. *Sci Rep* 7 : 7677, 2017.
- 79) Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, Goldberg EL, Bodogai M, Kim D, D' Agostino D, Planavsky N, Lupfer C, Kanneganti TD, Kang S, Horvath TL, Fahmy TM, Crawford PA, Biragyn A, Alnemri E and Dixit VD : The ketone metabolite beta-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med* 21 : 263-269, 2015.
- 80) Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW and Kelley KW : From inflammation to sickness and depression : when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 9 : 46-56, 2008.
- 81) Müller N, Myint AM and Schwarz MJ : The impact of neuroimmune dysregulation on neuroprotection and neurotoxicity in psychiatric disorders—relation to drug treatment. *Dialogues Clin Neurosci* 11 : 319-332, 2009.
- 82) Steiner J, Walter M, Gos T, Guillemin GJ, Bernstein HG, Sarnyai Z, Mawrin C, Brisch R, Bielau H, Meyer zu Schwabedissen L, Bogerts B and Myint AM : Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus : evidence for an immune-modulated glutamatergic neurotransmission? *J Neuroinflammation* 8 : 94, 2011.
- 83) Bryleva EY and Brundin L : Suicidality and Activation of the Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism. *Curr Top Behav Neurosci* 31 : 269-284, 2017.
- 84) Busse M, Busse S, Myint AM, Gos T, Dobrowolny H, Müller UJ, Bogerts B, Bernstein HG and Steiner J : Decreased quinolinic acid in the hippocampus of depressive patients : evidence for local anti-inflammatory and neuroprotective responses? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 265 : 321-329, 2015.
- 85) Bryleva EY and Brundin L : Kynurenine pathway metabolites and suicidality. *Neuropharmacology*, 2016.
- 86) Bay-Richter C, Linderholm KR, Lim CK, Samuelsson MT, Träskman-Benz L, Guillemin GJ, Erhardt S and Brundin L : A role for inflammatory metabolites as modulators of the glutamate N-methyl-D-aspartate receptor in depression and suicidality. *Brain Behav Immun* 43 : 110-117, 2015.
- 87) Verdonk F, Petit AC, Abdel-Ahad P, Vinckier F, Jouvion G, de Maricourt P, De Medeiros GF, Danckaert A, Van Steenwinckel J, Blatzer M, Maignan A, Langeron O, Sharshar T, Callebort J, Launay JM, Chrétien F and Gaillard R : Microglial production of quinolinic acid as a target and a biomarker of the antidepressant effect of ketamine. *Brain Behav Immun* 81 : 361-373, 2019.
- 88) Kuwano N, Kato TA, Setoyama D, Sato-Kasai M, Shimokawa N, Hayakawa K, Ohgidani M, Sagata N, Kubo H, Kishimoto J, Kang D and 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. *J Affect Disord* 231 : 74-82, 2018.
- 89) Kato TA, Katsuki R, Kubo H, Shimokawa N, Sato-Kasai M, Hayakawa K, Kuwano N, Umene-Nakano W, Tateno M, Setoyama D, Kang D, Watabe M, Sakamoto S, Teo AR and Kanba S : 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). *Psychiatry Clin Neurosci* 73 : 448-457, 2019.

- 90) Kuwano N, Kato TA, Mitsunashi M, Sato-Kasai M, Shimokawa N, Hayakawa K, Ohgidani M, Sagata N, Kubo H, Sakurai T and Kanba S : 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, 2018.

(特に重要な文献については、番号をゴシック体で表記している.)

Translational Research to Clarify the Microglia Hypothesis of Depression and Suicide

Takahiro A. KATO

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

Depression is one of the major psychiatric disorders and suicidal behavior is the most crucial symptom of depression. However, the underlying biological mechanisms of depression and suicide have not been well clarified. Microglia, immune cells in the CNS, have recently been highlighted to understand the underlying pathophysiology of not only neurological diseases but also psychiatric disorders. Postmortem brain analysis and PET imaging analysis are two major methods to estimate microglial activation in human subjects, and recent studies using the above-methods have suggested over-activation of microglia in the brain of patients with major depressive disorder especially with suicidal ideation. The above methods have merits, however only a limited aspect of microglial activation can be measured. Dynamic analysis using fresh microglia in human brain is an ideal method, however technological and ethical considerations have limited the ability to conduct research using fresh human microglia. Thus, alternative methods using non-brain tissues are warranted.

We have been proposing the multidimensional translational research focusing on microglia especially using human bloods. We have developed a technique to create directly induced microglia-like (iMG) cells from fresh human blood monocytes adding GM-CSF and IL-34 for two weeks, instead of brain biopsy and without the iPS technology. Using the iMG cells, dynamic morphological and molecular-level analyses such as phagocytosis and cytokine releases are applicable. We herein introduce the up-to-date findings using the iMG cells in psychiatry. In addition, we have recently measured blood metabolites in patients with depression using metabolome analysis. We have revealed that tryptophan-kynurenine pathway metabolites, which are known to play important roles in microglia, are significantly correlated to severity of depression and suicidal ideation.

We believe that brain analysis and these indirect methods using human bloods shed new light on clarifying dynamic and molecular pathophysiology of microglia in depression, suicide and other psychiatric disorders.

Key words : Microglia, depression, suicide, brain inflammation, tryptophan-kynurenine pathway