

## 特集 1 心と体を繋ぐグリア細胞—基礎から臨床まで

## 4. ヒト血液を用いた精神疾患ミクログリア仮説説明のための橋渡し研究

加藤 隆弘<sup>1)</sup>, 扇谷 昌宏<sup>1,2)</sup>, 瀬戸山大樹<sup>3)</sup>,  
久保 浩明<sup>1)</sup>, 渡部 幹<sup>4)</sup>, 康 東天<sup>3)</sup>, 神庭 重信<sup>1)</sup>

**抄録:** 近年, さまざまな精神疾患において脳内炎症, 特に, 脳内免疫細胞ミクログリア活性化がその病態生理に重要である可能性が示唆されている。筆者らは十年来ミクログリア活性化異常に着目した精神疾患の病態治療仮説を提唱してきた。ヒトでミクログリアの活動性を探る代表的な方法として死後脳の解析や PET を用いた生体イメージング技術が用いられている。しかしながら, こうした脳をみるというダイレクトな方法だけではミクログリアのダイナックで多様な分子細胞レベルの活動を十分に捉えることは困難である。筆者らは, 採取しやすい患者の血液を用いて間接的にミクログリア活性化を分子細胞レベルで評価するためのリバース・トランスレーショナル研究を推進してきた。例えば, ヒト血液単球から 2 週間でミクログリア様 (iMG) 細胞を作製する技術を開発し, 幾つかの精神疾患患者由来の iMG 細胞の解析を進めている。本学会誌では, すでにこうした研究による成果を幾度も報告しており, 本稿では, 筆者らが最近報告したうつ病患者のメタボローム解析の知見を後半に紹介する。

日本生物学的精神医学会誌 32 (1) : 18-25, 2021

**Key words :** microglia, induced microglia-like cells (iMG), metabolomics, depression, decision-making, flexibility

## はじめに

近年, さまざまな精神疾患において脳内炎症に重要な働きを担う脳内免疫細胞ミクログリアの活性化がヒト PET 研究などによって示唆されている。筆者 (加藤) は, 大学院博士課程時代から抗うつ薬や抗精神病薬にミクログリア活性化抑制作用を有することを齧歯類モデル細胞を用いた *in vitro* 研究で見だし<sup>1, 4-8, 24, 25)</sup>, ミクログリア活性化異常に着目した精神疾患の病態治療仮説を提唱してきた<sup>10-12, 15)</sup>。従来, ミクログリアをターゲットとした

ヒトを対象とした臨床研究は, 死後脳研究と PET 研究が中心であった。positron emission tomography (PET) 技術によりヒト生体の脳内ミクログリア活性化をある程度予測できるが, ミクログリア活性化は多種多様であり, 現在の PET 技術で測定できる活性化の種類は 18kDa-translocator protein (TSPO) などごく一部の活性化計測に限られている。解像度の課題も大きく, 現時点では PET だけでダイナミックで多彩なミクログリア活性化を特にモレキュラーレベルで評価することは困難である。精神疾患患者の脳のミクログリア細胞を採取して解析することが

## Human blood research of psychiatric disorders focusing on microglia hypothesis

1) 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 3-1-1) Takahiro A. Kato, Masahiro Ohgidani, Hiroaki Kubo, Shigenobu Kanba : Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University. 3-1-1, Maidashi Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

2) 名古屋市立大学大学院医学研究院 統合解剖学分野 (〒 467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1) Masahiro Ohgidani, Shigenobu Kanba : Department of Integrative Anatomy, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences. 1, kawasumi, Mizuhocho, Nagoya Mizuho-ku, Aichi 467-0001, Japan

3) 九州大学大学院医学研究院 臨床検査医学 (〒 812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1) Daiki Setoyama, Dongchon Kang : Department of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University. 3-1-1, Maidashi Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

4) モナッシュ大学マレーシア校 経営学部 (Jalan Lagoon Selatan, 46150, Bandar Sunway, Selangor Darul Ehsan, Malaysia) Motoki Watabe : School of Business, Monash University Malaysia

【加藤 隆弘 E-mail : kato.takahiro.015@m.kyushu-u.ac.jp】

理想的であるが、倫理的にも技術的にもなされるべきではない。したがって、齧歯類などモデル動物の脳から採取したフレッシュなミクログリア細胞の解析はミクログリア病態解明のためには不可欠であり、筆者の研究室でもミクログリアに焦点を絞ったモデルマウス実験を推進している<sup>19)</sup>。しかしながら、ヒトの高次元の精神機能とその破綻である精神病理現象を完璧に表現できるモデル動物の作製はおそらく不可能であろう。こうした限界を打開するために、筆者の研究室では、ヒトを対象として特にアクセスしやすい血液を用いた新しい双方向性のトランスレーショナル研究を推進している。本誌では、すでにこうした研究による成果を幾度も報告しており、本稿では、特に筆者らが最近報告した大うつ病 (major depressive disorder : MDD) 患者におけるメタボローム解析の成果を後半に紹介する。

## 1. 脳内ミクログリア動態を探るツールとしてのヒト血液由来 iMG 細胞

2016 年以降、ヒト iPS 細胞由来ミクログリア様細胞の開発論文が次々に報じられている<sup>16, 23)</sup>。筆者らはそれ以前から iPS 細胞を用いずに直接的にミクログリア様細胞を誘導する技術開発を進めており、2014 年にヒト末梢血単球に GM-CSF と IL-34 という 2 種類のサイトカインを投与することにより、わずか 2 週間で作製可能な直接誘導ミクログリア (induced microglia-like : iMG) 細胞の作製に成功し、米国特許を取得している (図 1)<sup>17)</sup>。iPS 細胞と異なり、iMG 細胞は遺伝子組み換え操作を一切必要とせず化学誘導によって極めて短時間で作製可能であり、多くの検体数を作製可能である。筆者らは、iMG 細胞がヒトの脳ミクログリア細胞の性質の多くを有しており、単球やマクロファージとは異なる表現型を示すことを 2014 年の開発時点で確認している<sup>17)</sup>。iMG 細胞は貪食能やサイトカイン産生能といったダイナミックな機能を計測可能であり、生きた細胞の多彩な分子レベルでの解析が可能であり、死後脳研究や PET 研究のデメリットを補うことが期待される<sup>17, 18)</sup>。米国ボストンの研究グループは、筆者らの助言を得て作製した iMG 細胞がヒト脳ミクログリアにもっとも類似していることをマイクロアレイ解析によって明らかにしている<sup>26)</sup>。筆者らも脳外科との連携により、末梢血由来 iMG 細胞が同一患者の同時期の脳ミクログリアと類似していることを網羅的な遺伝子発現解析で見いだしている (論文投稿中)。

すでに、ヒト iMG 細胞は精神疾患の病態解明研究に応用されている。筆者らが真っ先に注目したのは一次性ミクログリア病といわれる那須・ハコラ病である。精神病症状を 30 代で呈し 40 代で認知症症状が進行し寝たきり状態になった女性患者から作製した iMG 細胞では、貪食刺激に対して TNF- $\alpha$  など炎症性サイトカインの産生レスポンスが遅延する傾向があり、同時に、保護的サイトカイン産生に関しては早期から産生が抑制される傾向を見いだした<sup>17)</sup>。筆者らは、こうした患者由来 iMG 細胞の反応から、那須・ハコラ病における多彩な精神症状出現や若年性認知症発症にミクログリアによる慢性的な脳内炎症が存在するのではないかと考えている<sup>17)</sup>。つぎに、双極性障害・急速交代型 (ラビッドサイクラー) の患者の iMG 細胞を解析したところ、1 名の男性患者では躁状態のときに M1 型優位の mRNA プロファイリングを示し、3 名での解析を試みたところ、M2 型の代表的マーカーであるマンノースレセプター CD206 の mRNA 発現が「うつ状態」のときに共通して亢進していた<sup>20)</sup>。こうした結果から、双極性障害における「躁」と「うつ」のシフトにミクログリアの免疫応答の変化が重要な役割を果たしている可能性を筆者らは提唱している<sup>20)</sup>。筆者らは、精神疾患に限らず神経変性疾患、身体疾患を有する患者からも iMG 細胞を用いたりパース・トランスレーショナル研究を進めている<sup>18)</sup>。その中で女性線維筋痛症患者の iMG 細胞において TNF- $\alpha$  mRNA の高発現を見いだしており、客観的バイオマーカーになる可能性を提案している<sup>21)</sup>。

iMG 細胞は海外でも活用されるようになってきている。例えば、先述のボストンのグループは、統合失調症患者の血液由来 iMG 細胞と同一患者の iPS 細胞由来ニューロンとの共培養実験により、統合失調症患者において活性化ミクログリアが補体を介して神経シナプス傷害に重要であり、ミノサイクリンというミクログリア活性化阻害作用を有する薬剤によって神経シナプス傷害がレスキューされることを報じている<sup>27)</sup>。米国・オランダなどの国際共同研究チームも統合失調症患者由来の iMG 細胞を用いた研究を最近報告している<sup>22)</sup>。発症してまもない統合失調症患者と健常者との iMG 細胞をフローサイトメトリーで比較したところ、ApoE, Ccr2, CD18, CD44, CD95, IRF8, P2Y12, Cx3cr1, HLA-DR といった分子を発現しているサブセットの存在割合が、患者由来 iMG で有意に高く、患者由来 iMG のほうがリポ多糖 (lipopolysaccharide : LPS) への反応性が高く、TNF- $\alpha$  の産生も多かったと報じられ

## ヒト血液由来 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

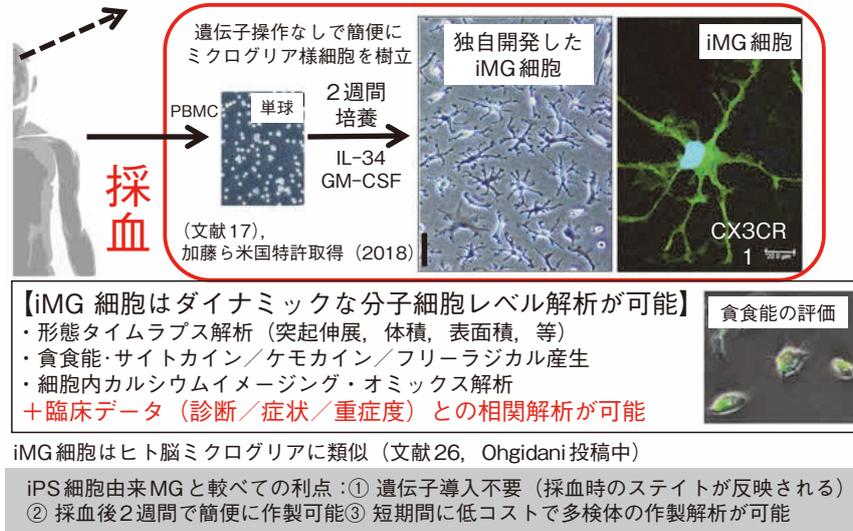


図1 ヒト末梢血由来直接誘導マイクログリア様 (iMG) 細胞の特徴  
(文献17, 18より改変)

ている<sup>22)</sup>。今後、さらにさまざまな精神疾患を対象とした iMG 細胞研究が国内外で広く発展することが期待される。

### 2. 血液メタボローム解析で マイクログリア活性化を予測する

メタボローム解析という技術を用いると、わずか数十マイクロリットルの血漿から、多数の代謝物を同時計測可能である。筆者らは、2016年にMDDを含む抑うつを呈する患者から末梢血採血しメタボローム解析を実施、抑うつ重症度に関連する血中代謝物として3ヒドロキシ酪酸 (3-hydroxybutyric acid: 3HB; 別名βヒドロキシ酪酸), ペタインなどの代謝物を予備的に同定してきた<sup>28)</sup>。特に3HBが抑うつ重症度に疾患や服薬の有無を問わず抑うつ重症度にもっとも強く関連していた<sup>28)</sup>。3HBは、ケトン体の一つでヒトでは絶食・飢餓時の脳の重要なエネルギー源である。3HBは、多くの生活習慣病で重要な役割を果たすNLRP3インフラマソーム活性化を制御しており、脳内炎症、特にてんかん病態への関与が知られている。鳥取大学では、うつ病関連モデルラットへの3HBの投与により、うつ病様行動の改善を見いだしている<sup>37)</sup>。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 (hydroxycarboxylic acid receptor 2: HCAR2 別名GPR109A) は、脳内ではマイクログリアに多く存在し

ており、3HBはこの受容体を介して脳内炎症抑制・脳保護が示唆されている<sup>3)</sup>。したがって、3HBは脳内マイクログリアの活性化抑制を介してうつ病の治療物質となる可能性が示唆される。現在、鳥取大学を拠点として、MDD患者における3HBの効果検証試験が実施されており、その結果が待ち望まれる。

ところで、うつ病では「セロトニン仮説」が長年提唱されているが、この仮説だけではうつ病の病態全体を理解することは困難である。セロトニン仮説を補強・再構築するうえで、トリプトファン-セロトニンの副経路であるトリプトファン-キヌレニン経路が近年注目されており、この代謝経路異常が脳内セロトニン低下や神経活性代謝物の変化につながることを示唆されている。トリプトファン-キヌレニン経路において、脳内ではマイクログリアが特異的に有するキヌレニン-3-モノオキシゲナーゼ (kynurenine 3-monooxygenase: KMO) という酵素により神経毒性のあるキノリン酸が産生されることが知られており、死後脳研究ではキノリン酸が自殺と関連することが示唆されている<sup>2, 30, 31)</sup>。筆者らが行った、抑うつ患者 (MDDの診断閾値未満の者を含む) を対象としたメタボローム解析でも、患者の自殺念慮の強さとトリプトファン・キヌレニン系代謝物 (キヌレニン, キヌレン酸, 3ヒドロキシキヌレニン) との有意な相関を見いだしている<sup>28)</sup>。さらに、筆者らは、初発未治療のMDD患者においてキヌレニン代謝系を中心としたメタボローム解析により、血漿ト

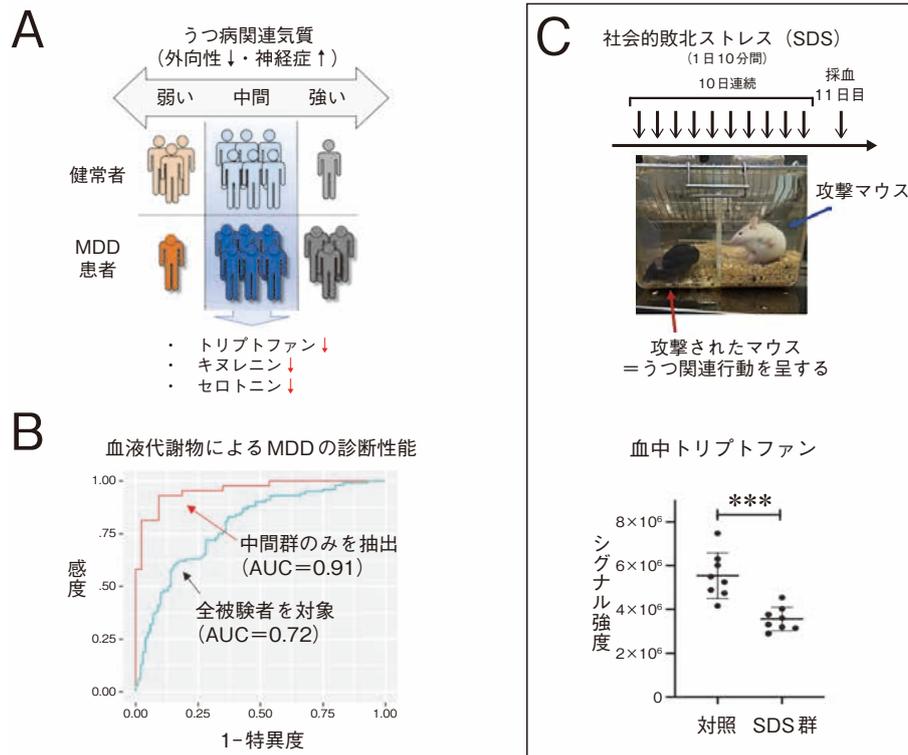


図2 MDDの性格気質による層別化と血液成分による識別性能の向上  
(ヒトとマウスのクロスバリデーション研究)

A: BIG-5性格検査による被験者の3群への層別化と関連する血液代謝物

B: うつ病関連気質が中間的な被験者のみを対象とした血液代謝物成分により, MDD判別モデルの性能が飛躍的に向上

C: 高ストレス負荷によるうつ病関連マウス (社会的敗北ストレス: social defeat stress: SDS) とその血中トリプトファン量の変化。

(文献29より改変)

トリプトファンとキヌレニン値が低下しており, 血漿トリプトファンが MDD 群を同定するもっとも有意なバイオマーカーとして予備的に同定している<sup>14)</sup>。今後, 脳内動態との相関を探ることも重要で, 脳脊髄液を加えた大規模データでの検証が望まれる。

### 3. 性格気質に着目した 血液メタボローム解析研究

従来, 主に心理学研究から, うつ病の発症や重症化に個々人の性格・気質 (パーソナリティ) が影響するということが示唆されていたが, 生物学的な理解には至っていない。筆者らは, DSM といった診断ばかりではなく性格・気質にも鑑みることで MDD の生物学的な病態理解を一步前進させる知見を広島大学・鳥取大学との共同研究として見いだしたので紹介する<sup>29)</sup>。BIG-5 と呼ばれる自記式検査は, 性格・気質を 5 要素 (神経症傾向, 外向性, 良心性, 協調性, 開放性) に分類し, その特徴を把握でき,

広く世界中に普及している。広島大学でリクルートした被験者の中で, 未服薬の MDD 患者 100 名と健常者 100 名に対して BIG-5 検査の結果に基づき層別化したところ, 「神経症傾向が高く外向性が低い, いわゆる『うつ気質』と呼ばれる性格を有する集団 (MDD 患者が多い)», 「その真逆の性格傾向の集団 (健常者が多い)», 「こうした性格の偏りが少ない集団 (MDD 患者と健常者が半数ずつ含まれる)」の 3 つに層別化可能であった (図 2A)。次に, 血漿メタボローム解析で得た代謝物情報に基づく機械学習モデルを作成し, MDD か否かを判別させた結果, 全被験者を対象とした場合に比べて, 性格の偏りが少ない集団に限定した場合, その識別性能が飛躍的に向上した (図 2B)。この集団ではトリプトファン, セロトニン, キヌレニンなど従来からうつ病バイオマーカー候補として関与が示唆されてきたトリプトファン経路の代謝物が大きく貢献していた。「うつ気質」では比較的弱いストレスでもうつ病になるリスクが高いが, 「うつ気質」でなくても強いストレ

ス下ではうつ病が引き起こされる場合がある。性格の偏りが少ない集団の中の MDD 患者はこのタイプの可能性があると筆者らは考えている。

次に、ストレスとうつ病と血中代謝物との因果関係を探るために、ストレス誘発性うつ病モデルとして知られている社会的敗北ストレスモデルマウスの血中代謝物を測定したところ、ストレス負荷後に血中トリプトファンが低下していた (図 2C)。このモデルマウスの結果は、性格の偏りが少ない集団での結果を支持している。この研究は、性格・気質がうつ病バイオマーカーの識別性能と関連することを示した初めての知見であり、性格の違いによってうつ病の「バイオタイプ」が異なる可能性を示唆している。筆者の見解としては、性格傾向の偏りが強いうつ病の場合には、いわゆるシンプルなうつ病の生物学的理解を超えたファクターが複雑に関与していると考えている。筆者らは、以前健常成人男性を対象としたミノサイクリン内服による RCT 試験を実施し、ミクログリアの活動が性格由来行動に関与している可能性を萌芽的に見いだしている<sup>9)</sup>。今回の結果でも、ミクログリアと関連深いキヌレニンなどの代謝物が同定されており、ミクログリアの活動性が性格に関与することを支持する結果ともいえる。これからの生物学的精神医学研究では、精神病理に限らず私たちの日常の精神活動 (性格由来行動など) にミクログリアが如何に影響を及ぼすかという知見の積み重ねも重要であろう<sup>10, 11)</sup>。

#### 4. 社会的意思決定に着目した 血液メタボローム解析研究

社会的意思決定は私たち人間の性格・気質を特徴づける要素の一つとして重要であり、筆者らはこれまでさまざまな精神疾患をもつ患者や健常者に「信頼ゲーム」と呼ばれる経済取引実験を実施してきた<sup>9, 34-36)</sup>。被検者 (第 1 プレイヤー) の提供金額は相手 (第 2 プレイヤー) への信頼度が高いほど多くなるという基底的理想のもとで成り立つ信頼ゲームであるが、実際の意思決定は無意識を含むさまざまな要素に影響を受けて歪められるのである。筆者らがモナッシュ大学とともに開発した PC 版信頼ゲームでは、40 名の画面上の男女の顔写真 (半数は一般人、半数は外的魅力度の高いモデル) を相手にして、提供金額 (「1300 円の内、相手にいくら提供するか?」) に加えて、魅力度 (「写真の相手をどの程度魅力的だと思うか?」) を 9 段階でボタン入力できるプログラムとして開発している (図

3A)。

未服薬 MDD 患者 38 名と同数の健常者 (それぞれ男性 22 名・女性 16 名) とのデータ比較において、信頼ゲームと血漿メタボローム解析の結果から興味深い知見を得て、つい最近報告した<sup>13)</sup>。MDD 男性では、外的魅力の高いモデルに限って「この女性は魅力的だ」とスコアする傾向が強かったのである。筆者らはこの傾向を、「狭まった対人嗜好 (focused preference: FP)」と名付けた (図 3B)。「モデル女性に対する魅力度スコアの平均/一般女性に対する魅力度スコアの平均」を FP 度 (focused preference index) として、血中代謝物との相関を調べたところ、アセチルコリンとニコチン酸が FP 度と負の相関を示した (図 2C)。つまり、血中のアセチルコリンとニコチン酸が低いほど女性への狭まった対人嗜好傾向が強まるという結果であった。うつ病患者では、思考の柔軟性が乏しくなるという現象は日常臨床においてしばしば認めることであり、今回の結果は、こうした側面にアセチルコリンやニコチン酸の低下が関与する可能性を示唆している。

以前より、アセチルコリンおよびニコチン酸がミクログリア活性化に関与することが知られており、今回の MDD 男性における狭まった対人嗜好傾向つまり柔軟性の欠如という結果は、ミクログリア活性化と関連している可能性がある。ミクログリアは  $\alpha 7$  ニコチン性アセチルコリン受容体 ( $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor:  $\alpha 7$ nAChR) を発現していることが知られており、 $\alpha 7$ nAChR アゴニストはミクログリアに作用して脳の炎症反応を保護する。最近の齧歯類研究では、コリン (アセチルコリンの前駆体) を長期間投与すると、 $\alpha 7$ nAChR を介したミクログリア活性化が減衰し、認知障害が改善されることが示されている<sup>32)</sup>。こうした知見に鑑みると、うつ状態の男性でアセチルコリンが低下するとミクログリアが活性化し、認知能力が低下し、女性への広い嗜好性が低下する可能性がある。一方、前述のように、3HB/BHB は HCAR2 を介してミクログリア活性化を阻害するが<sup>3)</sup>、興味深いことにニコチン酸 (ナイアシン) は HCAR2 に結合することが知られている<sup>33)</sup>。したがって、ニコチン酸がミクログリアの HCAR2 に作用することで、人間の社会的意思決定 (特に嗜好に関連した行動) を制御している可能性がある。今後の双方向性のトランスレーショナルリサーチにより、これらの新しい仮説が解明されることが期待される。

## 男性MDD患者における対人嗜好の狭窄に関する血中代謝物候補

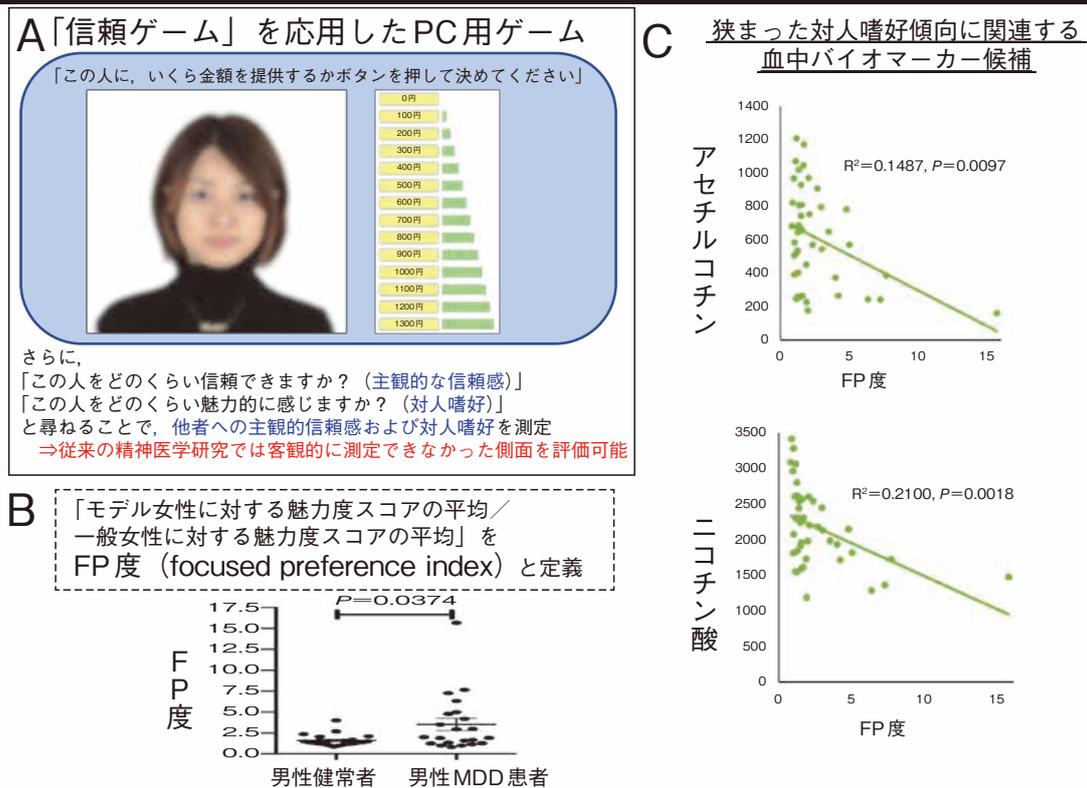


図3 男性MDD患者における対人嗜好の狭窄に関する血中代謝物候補

- (A) 「信頼ゲーム」を応用したPC版ゲーム実験ツール  
(B) 男性MDD患者で狭まった対人嗜好傾向 (FP値) が高値  
(C) 男性被験者で血中アセチルコリンおよびニコチン酸が狭まった対人嗜好傾向 (FP値) に負の相関 (文献13より改変)

## おわりに

本稿ではミクログリア仮説解明のための特に血液を用いたリバース・トランスレーショナルリサーチの一端を紹介した。死後脳研究やPET研究など直接的に脳内ミクログリア活性化を評価する研究と今回筆者らが紹介した血液解析研究とを組み合わせることで、どこの脳部位で、どのような時期に、どのようなミクログリア活性化がどのような精神現象・精神病理に関与しているかを見いだすことが可能になると筆者らは考えており、こうした多軸的・多元的な研究により新しい治療法が創出されることが期待される。

今回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) dk0307047 & dk0307075, 融合脳 dm0107095), 日本学術振興会 (基盤 A 研究 18H04042, 若手 A 研究 26713039, 挑戦的萌芽 17K19915) の助成金を元を実施した。また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。

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研究の一部を紹介しました。門司晃教授 (佐賀大学)・山脇成人教授 (広島大学)・岩田正明准教授 (鳥取大学) はじめご支援くださった諸先生方に深謝いたします。

## 文献

- 1) 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.
- 2) Bryleva EY and Brundin L (2017) Suicidality and activation of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism. Curr Top Behav Neurosci, 31 : 269-284.
- 3) Fu SP, Wang JF, Xue WJ, et al (2015) Anti-inflammatory effects of BHBA in both in vivo and in vitro Parkinson's disease models are mediated by

- GPR109A-dependent mechanisms. *J Neuroinflammation*, 12 : 9.
- 4) Hashioka S, Klegeris A, Monji A, et al (2007) Antidepressants inhibit interferon-gamma-induced microglial production of IL-6 and nitric oxide. *Exp Neurol*, 206 : 33-42.
  - 5) 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.
  - 6) Kato T, Monji A, Hashioka S, et al (2007) Risperidone significantly inhibits interferon-gamma-induced microglial activation in vitro. *Schizophr Res*, 92 : 108-115.
  - 7) Kato T, Mizoguchi Y, Monji A, et al (2008) Inhibitory effects of aripiprazole on interferon-gamma-induced microglial activation via intracellular Ca<sup>2+</sup> regulation in vitro. *J Neurochem*, 106 : 815-825.
  - 8) 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.
  - 9) 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.
  - 10) 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.
  - 11) 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.
  - 12) Kato TA, Yamauchi Y, Horikawa H, et al (2013) Neurotransmitters, psychotropic drugs and microglia : clinical implications for psychiatry. *Curr Med Chem*, 20 : 331-344.
  - 13) Kubo H, Setoyama D, Watabe M, et al (2021) Plasma acetylcholine and nicotinic acid are correlated with focused preference for photographed females in depressed males : an economic game study. *Sci Rep*, 11 : 2199.
  - 14) Kuwano N, Kato TA, Setoyama D, et al (2018) Tryp-
  - tophan-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.
  - 15) Monji A, Kato T and Kanba S (2009) Cytokines and schizophrenia : Microglia hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 63 : 257-265.
  - 16) Muffat J, Yuan BB, Mitalipova M, et al (2016) Efficient derivation of microglia-like cells from human pluripotent stem cells. *Nat Med*, 22 : 1358-1367.
  - 17) 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.
  - 18) 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.
  - 19) 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.
  - 20) 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.
  - 21) 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.
  - 22) Ormel PR, Bottcher C, Gigase FAJ, et al (2020) A characterization of the molecular phenotype and inflammatory response of schizophrenia patient-derived microglia-like cells. *Brain Behav Immun*, 90 : 196-207.
  - 23) Pocock JM and Piers TM (2018) Modelling microglial function with induced pluripotent stem cells : an update. *Nat Rev Neurosci*, 19 : 445-452.
  - 24) 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.
  - 25) 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.
- 26) Sellgren CM, Sheridan SD, Gracias J, et al (2017) Patient-specific models of microglia-mediated engulfment of synapses and neural progenitors. *Mol Psychiatr*, 22 : 170–177.
- 27) Sellgren CM, Gracias J, Watmuff B, et al (2019) Increased synapse elimination by microglia in schizophrenia patient-derived models of synaptic pruning. *Nat Neurosci*, 22 : 374–385.
- 28) 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.
- 29) Setoyama D, Yoshino A, Takamura M, et al (2021) Personality classification enhances blood metabolome analysis and biotyping for major depressive disorders : two-species investigation. *J Affect Disord*, 279 : 20–30.
- 30) Steiner J, Walter M, Gos T, et al (2011) 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.
- 31) 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.
- 32) Velazquez R, Ferreira E, Knowles S, et al (2019) Lifelong choline supplementation ameliorates Alzheimer’s disease pathology and associated cognitive deficits by attenuating microglia activation. *Aging Cell*, 18 : e13037.
- 33) Wakade C, Chong R, Bradley E, et al (2014) Upregulation of GPR109A in Parkinson’s disease. *PLoS One*, 9 : e109818.
- 34) 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.
- 35) 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.
- 36) Watabe M, Kato TA, Teo AR, et al (2015) Relationship between trusting behaviors and psychometrics associated with social network and depression among young generation : A pilot study. *PLoS One*, 10 : e0120183.
- 37) Yamanashi T, Iwata M, Kamiya N, et al (2017) Beta-hydroxybutyrate, an endogenous NLRP3 inflammasome inhibitor, attenuates stress-induced behavioral and inflammatory responses. *Sci Rep*, 7 : 7677.

---

## ■ ABSTRACT

---

### Human blood research of psychiatric disorders focusing on microglia hypothesis

Takahiro A. Kato<sup>1)</sup>, Masahiro Ohgidani<sup>1,2)</sup>, Daiki Setoyama<sup>3)</sup>,  
Hiroaki Kubo<sup>1)</sup>, Motoki Watabe<sup>4)</sup>, Dongchon Kang<sup>3)</sup>, Shigenobu Kanba<sup>1,2)</sup>

1) *Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University*

2) *Department of Integrative Anatomy, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences*

3) *Department of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University*

4) *School of Business, Monash University Malaysia*

Microglia are immune cells in the brain, and microglia have recently been suggested to contribute to a variety of mental disorders. Herein, we introduce our novel reverse-translational research system using peripheral bloods to clarify the underlying pathophysiology of microglial dysfunctions in mental disorders by analyzing plasma components (i. e. metabolomics) and by producing/analyzing induced microglia-like (iMG) cells from monocytes. In this paper, we introduce our latest research especially focusing on plasma metabolomic analysis in patients with major depressive disorder.