

平成16年度 横手興生病院 高橋 一志先生

留学先 Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Emory University
School of Medicine (2005.6~2006.4)

研究フィールド

中枢神経系と免疫系との対話 中枢神経系と免疫系との対話

研究内容

身体疾患を有する患者がうつ病になる頻度は身体的に問題がない人達がうつ病になる頻度の3-5倍であるとの報告や、ストレスが多くかかることによって、生体は感染しやすくなったり、腫瘍の発生あるいは増殖が促進したりするとの報告があります。このような疫学的事実を背景に、近年、神経系の機能変化が2次的に免疫系の機能に変調をきたすのではないかと、また、反対に免疫応答機構がアンバランスになり、このことが神経系の疾患に関与しているのではないかとという視点での研究が伸展してきています。生体が微生物などに感染した時に生じる行動変化のひとつに「sickness behavior」があり、うつ病症状に多くの類似点があることで知られています。これは、免疫細胞から放出されるサイトカイン（TNF- α 、インターロイキン、インターフェロンなど）と関連があるとされており、実際のこれらのサイトカインを人間や動物に投与すると「sickness behavior」が惹起されます。

また、サイトカインは末梢の免疫細胞のみからではなく、脳内のアストロサイト、マイクログリア、神経細胞からも放出されることが分かっています。例えば脳内インターロイキン1はストレス反応性に誘導産生されて、コルチコトロピン放出因子（CRF）の合成を通して、副腎皮質ホルモン（ACTH）の合成分泌を調節しています。

このように、免疫系と中枢神経系はサイトカインのネットワークを通して互いに連絡を取り合っている可能性があることが示唆されています。この分野の研究を進展させるにあたり、実際の臨床現場で治療薬として用いられているサイトカインとその中枢神経作用にフォーカスをあてることは、大変有意義で有益な情報を私たちにもたらしてくれると考えられます。エモリー大学は、C型肝炎や悪性黒色腫の治療薬として広く用いられているサイトカインであるインターフェロンに注目し、その中枢神経作用の一つである「sickness behavior」と内分泌、免疫機能との関連性を調べるために精力的に研究しており、私も少しの間、その実際の研究活動に参加してきました。

1、 インターフェロン治療は末梢の免疫細胞にどのような影響を及ぼすか。将来のうつ状態の発症を予測するような因子の存在はないのか。

これまで、インターフェロン治療における免疫細胞の働きと中枢神経系との関わりを調べる研究は基礎的なものが多く、ヒューマンスタディーでのデータはほとんど存在しませんでした。ここでは、インターフェロン治療を行う患者さんに協力していただき、治療開始直前に病院まで来てもらい、治療開始後2日間病院に泊まってもらいます。その後、自宅でインターフェロンの注射を継続してもらい、1週間後と12週間後に再度病院に来てもらい、

精神症状の評価と採血を行っておりました。患者さんが病院で泊まっている間には、こまかい間隔（約 1 時間間隔）で、インターフェロン投与直後の血液サンプルを集めます。このようにして集めた血液サンプルを、フローサイトメトリーを用いて解析し、サンプル中のナチュラルキラー細胞、リンパ球、単球の比率の変化を観察しました。投与直後これらの免疫細胞の動きが将来のうつ状態を予測する因子になりえるのかも観察していました。

2、 インターフェロン治療は視床下部、下垂体、副腎経路（HPA 経路）にどのような影響を及ぼすか。将来のうつ状態を予測する初期反応はあるか。

この研究は、インターフェロン治療が内分泌系、特に HPA 経路を構成する ACTH、コルチゾルなどにどのような影響を及ぼすのか、また、代表的なサイトカインであるインターロイキン 6 に対する影響はどうかを調べるものです。うつ病と HPA 経路の過活動は関連性が深いことがよく知られています。これまで、インターフェロンがこれらの活動にどのような影響を与えるかについての報告はこれまでほとんどありませんでした。インターフェロン投与直後の HPA 経路の動き、あるいはインターロイキン 6 の動きは、将来のうつ状態を予測出来るのかについても検討しています。

3、 日本からもっていったデータの検討、解析

日本からは、初発の統合失調症患者の抗精神病薬の治療反応についてのデータをもってきました。最初の治療薬にうまく反応しなかった場合のセカンドチョイスの薬剤に対する反応性を検討したものです。データは 2 種類あり、初期治療薬としてリスペリドンを選択し、その後、オランザピンに切り替えた研究データと逆に初期治療薬としてオランザピンを選択し、その後、リスパダールに切り替えた研究データです。これらのデータについて、エモリー大学精神科学教室の主任教授であるネメロフ教授や直属のラボのボスであるミラー先生の指導の下で、解析を行い、論文にしました。