

第163回日本医学会シンポジウム

心と脳と体をつなぐ神経免疫

期日 2023年12月16日(土)

会場 日本医師会館

日 本 医 学 会

第163回日本医学会シンポジウム

心と脳と体をつなぐ神経免疫

日 時：2023年12月16日（土）13：00～17：00

場 所：日本医師会館 大講堂

〒113-8621 東京都文京区本駒込2-28-16

TEL 03-3946-2121（代）

13：00 開会の挨拶

13：05 シンポジウム概説（序論） 澤 明（ジョーンズホプキンス大学医学部，公衆衛生学
学部，附属病院センターディレクター・教授）

（座長）高 柳 広（東京大学大学院医学系研究科免疫学教授）

13：15 1. 神経免疫から見た心と脳の体系的医学，医療
澤 明

13：45 2. アルツハイマー病の分子病態と治療：神経免疫学とのクロストーク
岩 坪 威
（東京大学大学院医学系研究科神経病理学教授/
国立精神・神経医療研究センター神経研究所）

14：20 3. 虚血性脳血管障害と神経免疫
伊 藤 美菜子
（九州大学生体防御医学研究所アレルギー防御学准教授）

（座長）澤 明

14：55 4. 自己免疫性精神疾患：統合失調症を中心に
塩 飽 裕 紀
（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科精神行動医学准
教授）

15：30 5. うつ病・ストレス関連疾患と神経免疫
古 屋 敷 智 之
（神戸大学大学院医学研究科薬理学教授）

16：05 休憩

16：20 総合討論（質疑応答・総括）

（司会）高 柳 広

澤 明

16：55 閉会の挨拶 高 橋 雅 英（日本医学会副会長）

17 : 00 終了

第163回日本医学会シンポジウム組織委員
澤 明 高 柳 広

1. 神経免疫から見た心と脳の体系的医学, 医療

澤 明

ジョンズホプキンス大学医学部, 公衆衛生学部, 附属病院センターディレクター・教授
Director and Innovation Chair, Johns Hopkins Initiative for Medical Innovation and
NeuroDiscovery, Johns Hopkins Schizophrenia Center ; Professor, Departments of
Psychiatry, Neuroscience, Biomedical Engineering, Pharmacology, and Genetic Medicine,
Johns Hopkins University School of Medicine ; Professor, Department of Mental Health,
Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health ; Johns Hopkins Hospital and
Medical Institutions, MD, USA

「心」の表れと考えられる, 認知, 感情などの臨床表出, 行動変化のそれぞれは, それが病的な意味合いを持つとき, 精神疾患として分類される. これらの疾患群は, 臨床評価を基本とした医学診断の基礎的価値観, 妥当性 (validity) と信頼性 (reliability) のうち信頼性のみを最大限担保して, 分類されてきた. 診断が, 生物学的妥当性を持つ検査の組み合わせで行われるときには妥当性と信頼性との齟齬は少なく, 多くの医学領域は分子マーカーの更なる充実などでその齟齬はますます減る方向にある. これに対して, 脳高次機能, 精神機能, 行動の評価においては, 妥当性と信頼性との齟齬は大きく, この克服が待たれている. 超高齢化社会を迎えてさらに大きな問題となってきた神経変性疾患に限らず, 多くの身体疾患においても, 精神機能, 行動の妥当性ある評価は, その理解, 治療に向けて必須の課題である.

一方, 21世紀の神経科学の発展は, 医科学の最も還元的な要素である遺伝子, 分子から, 細胞, 神経回路, 行動, 臨床表出への, 階層性, 論理性を持った科学的理解の可能性を示してきた. しかしながら, ここでの行動, 臨床表出のそれぞれは, 統合失調症, 気分症 (気分障害) といった臨床診

断における分類と呼応しあうものではなく, それぞれの病態生理に対応する. 同じ疾患名を持っていても, 病態要素の組み合わせは異なることがあるし, 同じ病態要素は異なる疾患においても重要な役割を果たす. こうした妥当性に立脚した視点は, 信頼性の担保を最大のゴールとした現在の診断分類を否定するというより, 相補的な視点として活用することが, 医学, 臨床医療には合理的で生産的だとされている.

本発表では, この21世紀の神経科学の発展における最大のトピックである「免疫系に代表される生体恒常性をつかさどる生体システムが, 神経回路の形成, 機能調整, 老化の根幹をなすこと」について, その概説を分子, 細胞メカニズムレベルから行い, その臨床的意義について述べることをめざす. 免疫系のダイナミックな変化は神経回路に直接影響し, 脳高次機能, 精神機能, 行動にインパクトを与える. こうした変化は脳内だけで起こるのでなく, 全身での変化が神経回路, 脳機能に影響を与えることがわかってきた. まさに「神経免疫」は, 心と脳の, もしくは心と脳と体をつなぐ体系的医学, すなわちプレシジョンメディスン (precision medicine) の根幹をなすものである.

2. アルツハイマー病の分子病態と治療： 神経免疫学とのクロストーク

岩 坪 威

東京大学大学院医学系研究科神経病理学教授/
国立精神・神経医療研究センター神経研究所

アルツハイマー病 (AD) 患者脳の病理学的変化は、神経細胞の脱落、 β アミロイド蓄積、タウタンパク質蓄積を3主徴とする。 β アミロイドをADの病因分子と考えるアミロイド仮説が支持され、病態メカニズムを標的とする疾患修飾療法 (disease-modifying therapy; DMT) の中で進展が著しいのが免疫療法である。1999年米国のSchenkらは、 $A\beta$ 蓄積を生じるモデルマウスを $A\beta$ ペプチドで免疫し、脳アミロイドの除去を達成した。直ちにヒトで $A\beta$ ワクチン療法の治験が開始されたが、副作用として自己免疫性の脳脊髄炎が発症したため、ヒト化抗 $A\beta$ 抗体を用いた受動免疫に切り替えられた。これらの治療抗体の中で、高いアミロイド除去能を示す抗体は、いずれも凝集アミロイドに親和性が高く、Fc受容体介在性メカニズムによりミクログリアによる貪食を増強した。当初 $A\beta$ related imaging abnormalities-edemaなどの副作用の出現により実用化は難渋したが、2010年代に入り、 $A\beta$ が線維を形成する中間過程で生じ、毒性を示す「プロトフィブリル」を抗原とする抗体レカネマブの臨床開発が進み、早期AD (軽度認知障害 [MCI] から軽症AD認知症) に対する18ヶ月間の第三相治験でCDR-SBの増悪が27.1%抑制される効果が示された。レカネマブは米国FDAにより2023年7月6日に承認を受け、本邦でも薬事承認が間近とされる。

DMTの奏功には、認知症症状が完成する以前の軽症期が重要となる。画像・バイ

オマーカーなどの客観評価法を駆使して、MCI期など早期段階でのDMT実用化を目標に、大規模観察研究AD Neuroimaging Initiative (ADNI) が米国で開始され、日本でもJ-ADNIが実施され、MCIを中心に537例が登録・追跡された。J-ADNIの完遂によりアミロイドPETなどの評価体制が確立され、アミロイド陽性MCI (プロドローマルAD) における認知機能変化の日米での高い類似性が実証され、レカネマブなどの成功につながった。タウタンパク質の細胞外拡散とその除去メカニズムは不明であった。我々は脳細胞外液流経路である「グリアリンパ系 (glymphatic system)」の維持に重要なアクアポリン4 (AQP-4) のノックアウト (KO) マウスでは、脳細胞外腔を介したタウの拡散と脳脊髄液への排出が遅延することを見出した。さらに脳脊髄液中のタウは頭蓋外の深頸部リンパ節に向けて急速に排出されており、脳脊髄液と全身循環には密なクロストークが存在することに着目した。AQP-4 KOマウスをタウ過剰発現マウスと交配すると、大脳の不溶化タウ蓄積と神経細胞の変性脱落が増悪したことから、伝播能を有する病原性タウの排除がグリアリンパ系により担われることが示唆された。

本講演ではADの分子病態研究に基盤を置くDMT開発の流れを概観し、神経免疫学や脳-末梢関連研究が与えたインパクトについて考察したい。

3. 虚血性脳血管障害と神経免疫

伊藤 美菜子

九州大学生体防御医学研究所アレルギー防御学准教授

近年、神経系と免疫系の連関が注目されている。多発性硬化症や抗NMDA受容体抗体脳炎などの自己免疫性疾患はもちろんのこと、パーキンソン病やアルツハイマー病などの神経変性疾患に加え、自閉スペクトラム症や統合失調症などの精神疾患の病態においても免疫系の関与が強く示唆されている。

我々はマウス中大脳動脈閉塞モデルを用いて、脳梗塞後急性期から慢性期にかけての免疫応答の意義について研究を行っている。発症後急性期にはマクロファージや $\gamma\delta$ T細胞を中心とした自然免疫関連炎症が脳内炎症の主役であること、また慢性期には多量のT細胞が浸潤しており極めて特殊な様相を示すことを見出した。特に制御性T細胞（Treg）が脳特異的な性質を獲得することでミクログリアやアストロサイトの過剰な活性化を制御して神経症状の回復に寄与する。脳のTregはセロトニン受容体を発現しており、セロトニンに応答して増殖・活性化し、神経症状の回復に重要であることが分かった。

また、脳梗塞慢性期患者の末梢血中では免疫細胞の変化が認められ、特にTregの増加が顕著であった。脳梗塞慢性期のヒトTregは炎症抑制能の高いフェノタイプに変化していた。マウスモデルにおいても脳梗塞慢性期に末梢血Tregが増加し、脳梗塞の再発時には脳内Tregの増加と炎症抑制が認められ、脳梗塞が軽減することが分かった。初発時と再発時には同じT細胞受容体をもつTregが浸潤しやすいことから、一度抗原を認識したTregが再活性化して速やかに応答する可能性が示唆された。また、脳梗塞慢性期に脳内や末梢血で上昇するもう一つの抑制性因子としてオキシトシンを同定した。オキシトシンは脳梗塞の軽減をもたらす。オキシトシン受容体のアンタゴニストは神経症状の回復を遅らせたため、脳梗塞時の炎症抑制と組織修復にオキシトシンが重要である可能性が示唆された。Tregと幸せホルモンであるセロトニンやオキシトシンが脳梗塞後の組織修復や再発時の脳梗塞の軽減をもたらす新規治療法として期待される。

4. 自己免疫性精神疾患：統合失調症を中心に

塩 飽 裕 紀

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科精神行動医学准教授

統合失調症は、幻聴や妄想、感情の平板化や認知機能障害を呈し、100人に1人が罹患するまれではない精神疾患である。日常生活や社会活動に支障をきたす治療抵抗性の患者が多い一方で、現在の治療薬は、ドパミン病態に対するものに限定されているため、さらなる病態解明に基づいた治療法の開発が必要である。統合失調症のこれまでの遺伝子解析や疫学的な研究から、統合失調症と自己免疫の関連が指摘されてきたが、その具体的な病態は十分に解明されてこなかった。

我々は、脳炎患者から神経シナプス分子に対する自己抗体が発見されてきたことを背景に、精神症状のみを呈する未知の自己抗体が統合失調症に存在する可能性について仮説を立てた。そこで未知の自己抗体を発見するスクリーニング系を確立し、統合失調症患者の血清・髄液を探索した結果、統合失調症患者の一部から、シナプス分子 neural cell adhesion molecule 1 (NCAM1) や neurexin 1 (NRXN1) に対する、これまでに報告のない自己抗体を発見した。NCAM1は、シナプス前終末とシナプス後

膜の両方に局在し、シナプス結合を強固にすることが知られている。またNRXN1の遺伝子異常は統合失調症や発達障害に強く関連することが知られており、シナプスの多彩な分子と結合してハブとして機能する重要な分子である。これらの自己抗体を患者から精製し、マウスの髄液中に投与すると、統合失調症に関連した分子病態・シナプス病態・行動異常が引き起こされることを明らかにした。

これらの自己抗体は現在の治療薬に難治な統合失調症で、除去すべき治療ターゲットになる可能性がある。また、バイオマーカーの不在が指摘される精神疾患において、これらの自己抗体は統合失調症のサブタイプを特定するバイオマーカーになるかもしれない。また、これらの自己抗体は量が多く存在すれば脳炎を引き起こす可能性もあり、原因不明の脳炎の病態解明につながる可能性もある。

我々は、これら以外にも未知の自己抗体を発見しており、本講演では統合失調症を中心に、精神疾患の自己抗体病態について議論する。

5. うつ病・ストレス関連疾患と神経免疫

古屋敷 智 之

神戸大学大学院医学研究科薬理学教授

脅威や困難、物理的・心理的な障壁による心身の機能の歪をストレスと称する。ストレスの作用はストレスの条件により大きく異なる。短期的で制御可能な急性ストレスは、ストレスへの順化や抵抗性を高める。一方、長期的で制御不可能な慢性ストレスは、抑うつ、不安亢進、認知機能障害など心の不調を引き起こし、うつ病などの心の病のリスクを高める。さらに、睡眠障害、疼痛、食思不振の他、消化器や循環器など多様な臓器の疾患のリスクも高めるとも考えられている。長らくストレスの作用における自律神経系や内分泌系の重要性が示されてきた。しかし、これらの機能はストレスの条件によらず活性化されることから、ストレスの条件による作用の違いをうまく説明できなかった。

長らく臨床研究では、身体の炎症状態に伴って抑うつなど心の不調が生じること、うつ病など多様な心の病に伴って末梢血や脳内の炎症状態が高まることが報告されてきたが、意義は不明であった。近年、我々

はマウスの社会敗北ストレスモデルを用い、急性ストレスが高次脳機能を司る内側前頭前皮質のドーパミン系を活性化して神経突起を増生しつつ心の不調を防ぐこと、慢性ストレスが自然免疫受容体を介して脳内の炎症担当細胞であるミクログリアを活性化し、内側前頭前皮質のドーパミン系の抑制や神経突起の退縮とともに心の不調を促すことを明らかにした。並行して、ストレスが骨髄から好中球や単球の動員を誘導し、心の不調を促すことも見出した。これらの結果は、ストレスによる心の不調における神経炎症の意義を確立し、心の不調と身体の不調の併存を理解するための手がかりを与える。

しかし、ストレスによる神経炎症の働きには依然不明な点が多い。また、実験動物での結果がヒトのうつ病・ストレス関連疾患にも外挿できるかの検証も必要である。今後さらなる研究が進み、神経炎症を標的とする新たな予防・治療技術が開発されることを期待したい。

総合討論

(司会) 高柳 広

東京大学大学院医学系研究科免疫学教授

澤 明

ジョンズホプキンス大学医学部, 公衆衛生学部, 附属病院センターディレクター・教授