

脳内免疫細胞ミクログリアに鑑みた 精神疾患の病態理解

病態

テーマ

加藤 隆弘

九州大学先端融合医療レドックスナビ研究拠点
(九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野)
特任准教授

本稿では、精神疾患における脳内免疫細胞ミクログリアを介した病態治療仮説に関して最近の知見を交えて紹介し、仮説解明のために筆者らが取り組んでいるトランスレーショナルリサーチの一端を紹介する。

Key Word

■炎症 ■サイトカイン ■ミノサイクリン ■血液由来ミクログリア様細胞
■メタボローム解析 ■トランスレーショナルリサーチ

はじめに

精神疾患の病態モデルとしてドーパミン仮説、セロトニン仮説といった神経伝達異常仮説が長年提唱されており、神経伝達異常に基づいた治療薬開発がこれまでなされてきた。近年、こうした仮説に加えて、炎症が精神疾患に寄与するという仮説が提唱されつつある。本稿では、脳内炎症に重要な働きを担っているミクログリア細胞に着目した精神疾患の病態治療仮説を概説し、仮説解明のために筆者らが取り組んでいるトランスレーショナルリサーチの一端を紹介する。

1 ミクログリアとは？

ミクログリアは脳や脊髄といった中枢神経系に広く分布しており、脳全体の10%前後を占めている免疫細胞であり、以前は脳内マクロファージとも称されていた。グリア細胞の一種であるが、アストロサイトや

オリゴデンドロサイトがニューロンと同じ外胚葉由来細胞であるのに対して、ミクログリアは中枢神経系では数少ない中胚葉由来細胞である。静止状態では分枝型（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変化をモニターしている。脳内のさまざまな環境変化に敏速に応答し活性化すると、脳内炎症免疫機構の主役として、標的部位まで移動し（走化性）、炎症性サイトカインやフリーラジカルといった神経傷害因子および神経栄養因子を放出する。こうした過程のなかで、遊走能を有するアメーバ状の形体へ変化しマクロファージと類似した性質を示すようになる。こうして、中枢神経系での神経免疫応答・酸化ストレス反応・神経障害・神経保護などに重要な役割を担い、アルツハイマー病・多発性硬化症などの神経変性疾患や神経因性疼痛の病態に関与していることが知られている。ミクログリアの起源に関しては骨髄由来説が以前から提唱されていたが、最新のげっ歯類研究により、胎生期に卵黄嚢から脳内に移行してきた原始マクロファージがミクログリアの起源であることが証明されている。しかしながら、卵黄嚢由来ミクログ