

特集 2 生物学的自殺研究の最前線

3. 神経炎症仮説からみた自殺関連行動のバイオロジー

門司 晃*

抄録：約 20 年前から激増し、10 数年間にわたり年間 3 万人を超えていた本邦の自殺者数は、ここ数年間の減少の結果として、約 20 年前の水準である年間 2 万人程度に戻っている。これ以上の自殺者数の減少を実現させるためには、精神医学的対策がまさに現時点で求められている。神経炎症仮説は幅広い精神疾患に当てはまると考えられているが、最近の総説では、各々の精神疾患の中にこの神経炎症が重要な役割を果たす亜系ないしは臨床ステージが存在する可能性が指摘されている。具体的には重症例、治療抵抗例に並んで自殺関連行動例が挙げられており、それらに対する抗炎症療法の有効性が示唆されている。自殺関連行動に関する新たな診断や治療法の開発にブレークスルーをもたらすことを期待しつつ、神経炎症仮説からみた自殺関連行動のバイオロジーについて概説した。

日本生物学的精神医学会誌 31 (3) : 147-150, 2020

Key words : suicidal behavior, neuroinflammation, cytokine, free radical, microglia

1. 本邦の自殺の現状

本邦の自殺者数はそれまで約 2 万人程度で推移していたが、1998 年ごろから激増して 10 数年間にわたり年間 3 万人を超えていた。その後、国を挙げての「自殺者対策キャンペーン」の効果もあってか、ここ数年間は減少傾向が継続しており、約 20 年前の水準である年間 2 万人程度に戻っている。景気動向と失業率が相関的に動くという本邦における報告に鑑みると、ここ数年の自殺者数の減少は経済状況の好転に帰するところが大きくも考えられる⁹⁾。したがって、これ以上の自殺者数の減少を実現させるためには、精神医学的対策がまさに現時点で求められている。神経炎症仮説に基づく自殺関連行動のレビューがその一助となればと考え、論考を進めることとする⁷⁾ (図 1)。

2. 精神疾患の神経炎症仮説

事前に診断されなかった場合を含めて、大半の自殺関連行動の背景に精神疾患が存在することや、精神疾患の中ではうつ病をはじめとする気分障害圏が

過半数を占めることがしばしば指摘されている。最新の総説では“Immunopsychiatry”や“immunoneuropsychiatry”という言葉を用いて、うつ病に限らず広く精神疾患一般における免疫系の関与の重要性を指摘している^{8, 13)}。

このなかでは、うつ病における免疫系の関与、特に“炎症”に関連する知見について次のことを挙げているが、実際には幅広い精神疾患に該当する事象を含んでいる。

1. うつ病は慢性炎症疾患にしばしば認められ、炎症の亢進はうつ症状を惹起する。
2. うつ病においては末梢の炎症マーカーの上昇がその急性期に認められ、治療により正常化するが、難治症例では正常化しづらい。
3. 末梢の炎症マーカーが高いほど、うつ病は難治性となる。
4. 末梢の炎症マーカーが高いと将来のうつ症状発症リスクが高まる。
5. 抗炎症剤や抗サイトカイン抗体が効果的であるうつ病のサブタイプが存在する可能性がある。
6. 炎症はうつ病とメタボリック症候群や認知症との共通病態である可能性がある。

The neuroinflammatory hypothesis of suicidal behavior

* 佐賀大学医学部精神医学教室 (〒 849-8501 佐賀市鍋島 5-1-1) Akira Monji : Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Saga University, 1-1-1, Nabeshima, Saga, Saga 849-8501, Japan

【門司 晃 E-mail : amonji@h.rim.or.jp】

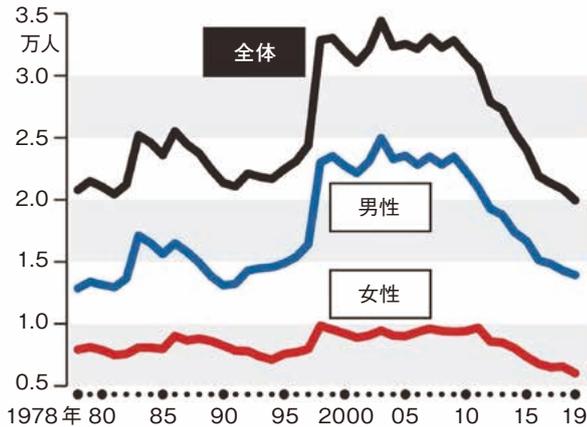


図1 本邦の年間自殺者の推移
(文献7より著者作成)

ここで述べる炎症とは急性炎症の4主徴である「発赤・発熱・腫脹・疼痛」を必ずしも示さず、しばしば組織構築の改変を伴う“慢性炎症”である。“慢性炎症”には病原体以外の、アデノシン三リン酸(ATP)、HMGB-1など壊れた組織由来の産物や食物や薬剤などの外来異物によって生じる“非感染性炎症”が含まれている。糖尿病や心血管障害などを含むいわゆるメタボリック症候群の病態生理には、この慢性炎症が重要な役割を果たすことが一般的に知られている⁵⁾。炎症に主要な役割を果たすのがサイトカインおよびフリーラジカルである。脳由来神経栄養因子(BDNF)などの神経栄養因子を含めた生体内の多彩な細胞間情報伝達を担う可溶性タンパク質がサイトカインであり、生体の恒常性維持に本来は重要な役割を果たしている。モノアミンシグナルの変調、神経組織保護的なBDNFの働きの低下、HPA axis (hypothalamic pituitary adrenal axis)の亢進によるグルココルチコイドの増加、過剰なフリーラジカルによる酸化ストレス(oxidative stress)亢進、興奮性アミノ酸受容体の過剰刺激状態などの神経組織障害的なプロセスが“慢性炎症”の進展とともに生じ、精神疾患の病態生理を形成するとする考え方が精神疾患における神経炎症仮説である^{2, 10, 16)}。中枢神経系において、自然免疫系の神経炎症の中心となるのがミクログリア(microglia)である。ミクログリアは中枢神経系全細胞数の約10%を占める、血液・免疫系細胞と同じ中胚葉由来の細胞であり、単球~マクロファージ~ミクログリアの系列の細胞とされてきた。しかし、最近の研究では胎生期卵黄嚢で発生する前駆細胞を起源とし、骨髄由来の単球やマクロファージとは異なる遺伝子発現があることが明らかになっている。ミクログリ

アは「脳マクロファージ」として、中枢神経系の自然免疫の中心的な役割を担い、活性化ミクログリアはサイトカインやフリーラジカルの主要な産生源となるだけでなく、中枢神経系の発達や恒常性維持にも重要な役割を果たすとの知見が最近増大している¹¹⁾。

自殺関連行動と神経炎症仮説

自殺未遂者の末梢血におけるCRP, IL-1 β , IL-6, TNF α などの炎症マーカーが自殺未遂者では健常対象と比べて高値になっていることや自殺既遂者の死後脳研究でIL-1 β , IL-6, TNF α などの炎症性サイトカインのmRNAレベル高値であることが指摘されている¹⁾。炎症性サイトカインはセロトニンの原料となるトリプトファンをキヌレニンに分解する酵素であるIDO(indoleamine 2,3-dioxygenase)を活性化させて、結果的にトリプトファンからセロトニンへの生合成を阻害する。炎症性サイトカインは、抗うつ薬の作用とは逆にセロトニントランスポーターも活性化して、シナプス間隙のセロトニンを減少させる。またトリプトファン・キヌレニン経路の活性化の結果として、quinolinic acid (QUIN)のような、興奮性アミノ酸受容体刺激作用を持つ神経細胞障害性物質の産生が亢進し、衝動性の亢進や自殺関連行動、最終的には認知症発症にもつながる神経細胞死が促進されると考えられている(図2)^{2, 3, 10, 16)}。自殺未遂者の脳脊髄液を調べた研究では次のことが明らかになった。①自殺企図者の脳脊髄液QUIN値が健常対象に比べて有意に高く、脳脊髄液IL-6とQUIN値とは正相関を示す。②希死念慮の程度は脳脊髄液中のQUIN値とは正相関を示す。③自殺企図6か月のフォローアップ期間にはQUIN値は有意に低下する。これらの事実は、興奮性アミノ酸系シグナルの亢進の自殺関連行動への関与を示唆し、興奮性アミノ酸系シグナル抑制作用を有するケタミンの強い自殺関連行動の抑制効果を支持する所見である³⁾。Steinerらは、生前の精神科疾患の診断に関係なく自殺者の死後脳においてのみ前部帯状回や前頭前野背外側部などで有意なミクログリアの活性化が亢進していることを示した¹⁵⁾。活性化したミクログリアのミトコンドリアで発現が顕著となるTSPO(the 18kDa translocator protein)リガンドを使ったPET(positron emission tomography)によって、生きた患者のミクログリア活性化を検出することが可能である。Holmesらは、薬剤フリーの大うつ病患者では健常対象者に比して、前部帯状回、前頭前野、島皮質でミクログリア活性化が有意に強い

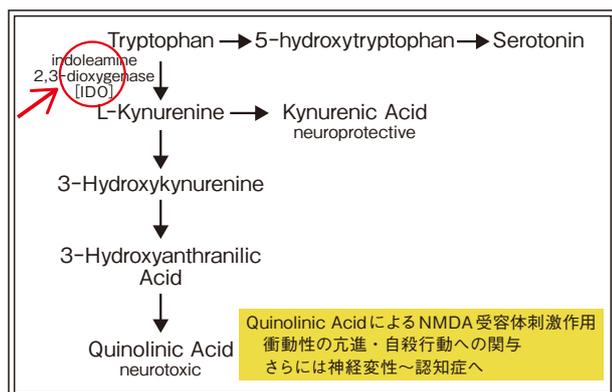


図2 炎症性サイトカインはキヌレニン経路を活性化する
(文献3をもとに著者作成)

こと、さらに、希死念慮のある大うつ病では希死念慮のない大うつ病に比して、前部帯状回と島皮質でミクログリア活性化が有意に強いことが示されている⁴⁾。ミクログリア NADPH oxidase (NOX) はミクログリア由来のフリーラジカルの産生源であり、ミクログリアは NOX2 サブタイプを有している。自殺既遂者の死後脳皮質では NOX2 が強く発現し、IL-6 免疫染色性および酸化ストレスの亢進があることが指摘されている¹⁴⁾。自殺リスク増大を支持する炎症マーカー群はうつ病リスクを支持する炎症マーカー群とは異なることも最近の研究で示された⁶⁾。

まとめ

自殺関連行動と神経炎症との関係について、最近の知見を中心に概説した。神経炎症仮説は幅広い精神疾患に当てはまると考えられているが、最近の総説では、各々の精神疾患の中にこの神経炎症が重要な役割を果たす重くないしは臨床ステージが存在する可能性が指摘されている。具体的には重症例、治療抵抗例に並んで自殺関連行動例が挙げられており、それらに対する抗炎症療法の有効性が示唆されている^{11, 12)}。したがって、従来の精神科的治療に加えて、解熱鎮痛剤、抗サイトカイン抗体、minocycline などのミクログリア活性化抑制薬が自殺関連行動に対して使われることや種々の炎症マーカーが自殺関連行動の予測に実臨床で使われる可能性を指摘して拙稿を終えることとする。

開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

1) Brundin L, Erhardt S, Bryleva EY, et al (2015) The role of inflammation in suicidal behaviour. *Acta Psy-*

chiatr Scand, 132 (3) : 192-203.

- 2) Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, et al (2008) From inflammation to sickness and depression : when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*, 9 (1) : 46-56.
- 3) Erhardt S, Lim CK, Linderholm KR, et al (2013) Connecting inflammation with glutamate agonism in suicidality. *Neuropsychopharmacology*, 38 (5) : 743-752.
- 4) Holmes SE, Hinz R, Conen S, et al (2018) 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.
- 5) Hotamisligil GS (2006) Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444 : 860-867.
- 6) Keaton SA, Madaj ZB, Heilman P, et al (2019) An inflammatory profile linked to increased suicide risk. *J Affect Disord*, 247 : 57-65.
- 7) 警察庁 (2020) 令和元年中における自殺の状況. P2. https://www.npa.go.jp/safetylife/seianki/jisatsu/R02/R01_jisatuno_joukyou.pdf
- 8) Khandaker GM, Dantzer R and Jones PB (2017) Immunopsychiatry : important facts. *Psychol Med*, 47 (13) : 2229-2237.
- 9) Kondo N, Subramanian SV, Kawachi I, et al (2008) Economic recession and health inequalities in Japan : analysis with a national sample, 1986-2001. *J Epidemiol Community Health*, 62 (10) : 869-875.
- 10) Miller AH and Raison CL (2016) The role of inflammation in depression : from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*, 16 : 22-34.
- 11) Mondelli V, Vernon AC, Turkheimer F, et al (2017) Brain microglia in psychiatric disorders. *Lancet Psychiatry*, 4 (7) : 563-572.
- 12) Müller N (2019) COX-2 Inhibitors, Aspirin, and Other Potential Anti-Inflammatory Treatments for Psychiatric Disorders. *Front Psychiatry*, 10 : 375.
- 13) Pape K, Tamouza R, Leboyer M, et al (2019) Immunoneuropsychiatry - novel perspectives on brain disorders. *Nat Rev Neurol*, 15 (6) : 317-328.
- 14) Schiavone S, Neri M, Mhillaj E, et al (2016) The NADPH oxidase NOX2 as a novel biomarker for suicidality : evidence from human post-mortem brain samples. *Transl Psychiatry*, 6 : e813.
- 15) Steiner J, Bielau H, Brisch R, et al (2008) Immuno-

logical aspects in the neurobiology of suicide : elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide. *J Psychiatr Res*, 42 (2) : 151-157.

16) Wohleb ES, Franklin T, Iwata M, et al (2016) Integrating neuroimmune systems in the neurobiology of depression. *Nat Rev Neurosci*, 17 : 497-511.

■ ABSTRACT

The neuroinflammatory hypothesis of suicidal behavior

Akira Monji

Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Saga University

The etiology of suicidal behavior is poorly understood while the pathology of various neuropsychiatric disorders has recently been reported to be closely associated with neuroinflammation. There may be subtypes or clinical stages in various neuropsychiatric disorders, on which the inflammatory processes have a profound influence. These processes may account for the underlying mechanism of clinical manifestations such as treatment- resistance, severe symptoms, and suicidal behavior observed in neuropsychiatric disorders. The relationship between suicidal behavior and neuroinflammation may shed a new light on the development of new diagnostic and therapeutic strategy for suicidal behavior.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 31 (3) : 147-150, 2020)
