

## うつ病の炎症性神経障害仮説

病態

テーマ

岩田 正明

鳥取大学医学部脳神経医学講座  
精神行動医学分野准教授

うつ病の病態に炎症が関与しているという仮説は決して新しいものではないが、近年急速にそのメカニズムの解明が進められ、ついには炎症を標的としたうつ病治療薬が開発される段階にまで突入した。炎症はうつ病の病態の少なくとも1つのサブタイプを形成しているものと考えられ、今後治療の選択肢が増えることが予想される。また標的が明確であるため、バイオマーカーと結びつけることで個別化した治療戦略を立てることができるようになることが期待される。

Key Word

■うつ病 ■ストレス ■炎症 ■NLRP3 ■P2X7

### はじめに

現在のモノアミン仮説に基づく抗うつ薬で効果を認めない患者がいるという事実から<sup>1)</sup>、うつ病の治療を目指すためには新しい病態解明が必要となる。近年、免疫系、特に炎症がうつ病の病態に深く関与していることが知られるようになった<sup>2)-5)</sup>。さらに脳内での免疫系駆動に、心理社会的ストレスがその素因となっていることもわかってきた<sup>2)6)</sup>。本稿では炎症の観点からうつ病の病態を考え、近い将来のうつ病治療像を模索してみる。

### 1 うつ病とは：シナプス可塑性の観点から

うつ病は臨床症状や経過から診断されるが、それらは個々で大きく異なることもあり、現段階ではうつ病は

不均一な集団により構成されているものと考えざるをえない。そのため背景にある病態もまたさまざまであるとと考えられ、このことがうつ病の治療法の確立を困難にしている。一方、うつ病の病態の1つの中間表現型として「神経・シナプス可塑性の障害」が知られる。うつ病患者の脳構造と機能の変化がさまざまに報告されるなかで、最も一貫した所見は前頭前野 (prefrontal cortex ; PFC) と海馬の体積減少である<sup>7)-9)</sup>。体積減少の程度は、罹病期間および治療期間の長さ、およびうつ病の重症度と相関する。また動物研究では、ストレスへの曝露がPFCと海馬のニューロンおよびグリア細胞の障害を引き起こすことも明らかにされている<sup>10)</sup>。さらに最近の死後脳研究では、うつ病患者のPFCにおけるシナプス数の減少も示された<sup>11)</sup>。シナプス可塑性は、脳の最も基本的かつ重要な機能の1つであり、ストレスによってシナプスが障害される一方、近年報告されているケタミンによる急速な抗うつ効果の背景にはシナプスの増加が示唆されること