睡眠不足でNPSLE増悪

慢性ストレスが誘導

北大遺制研 村上教授ら　サイトカイン制御治療も

北大遺伝子病制御研究所分子神経免疫学分野（量子科学技術研究開発機構量子生命科学研究所、自然科学研究機構生理学研究所）の村上正晃教授らは、免疫・代謝内科学教室の渥美達也教授らとの共同研究で、全身性エリテマトーデス（SLE）の難治性病態である精神神経ループス（NPSLE）について、睡眠不足による慢性ストレスが精神神経症状を増悪させる分子機構を解明したと発表した。慢性ストレスで全頭皮質神経のミクログリアが活性化し、サイトカインを介した神経活性化が誘導されることから、サイトカイン制御による新規治療薬開発が期待できるという。

わが国に約10万人の患者がいる代表的自己免疫疾患であるSLEは、さまざまな臓器の障害を引き起こし、とりわけ精神神経症状は重症度が高い。中でも気分障害、急性昏迷などのびまん性精神神経症状を示すNPSLEは、背景に血管障害や血液脳関門破綻、サイトカインや自己抗体の中枢神経浸潤、中枢神経細胞障害などが想定されているが、詳細な発症機序の分子機構は不明だった。

村上教授らのグループはこれまで、重力、痛み、電気刺激、慢性ストレス、光、微小炎症などの環境刺激や人為的刺激が組織特異的な神経回路を活性化し、特定の血管部位に炎症性疾患を誘導・制御する「ゲートウェイ反射」を発見・報告してきている。今回の研究では、はじめにNPSLEの病態形成に対する睡眠不足を介した慢性ストレスの関与について、SLEモデルマウス（MRL／lpr）を用いて検証した。

MRL／lprは、アポトーシス誘導受容体であるFasをコードする遺伝子lprに変異を持ち、自己反応性免疫細胞が増加することで関節炎、腎炎、中枢神経障害などのSLE様症状を示す。6～8週齢では、全身の炎症は乏しい中でも中枢神経障害が起きることが知られており、研究ではこの週齢のマウスを用いた。

研究グループはまず、2週間の睡眠不足を誘導するケージを用いて、モデルマウスに慢性ストレスを導入した。このストレスは比較的軽度で、正常なマウスであれば不安は増強するものの、それのみでは病態を誘導しない。一方でMRL／lprに慢性ストレスを負荷すると、通常マウスとは逆に、不安はむしろ減少する脱抑制様行動異常を呈した。

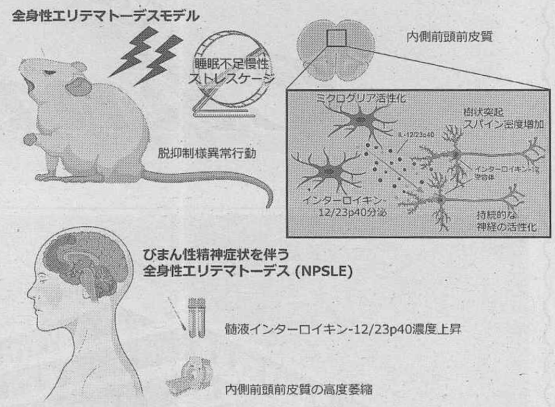
ストレスは脳領域の腹側被蓋野を活性化し、その神経投射先として内側前頭前皮質が知られており、慢性ストレスはその活性化は低下させるが、MRL／lprでは強い神経活性化を示した。

内側前頭前皮質の網羅的遺伝子発現解析から、ミクログリア活性化遺伝子の発現増加があり、髄液中で炎症性サイトカインIL－12／23p40の濃度が上昇。また、ミクログリア活性化とIL－12／23p40産生の亢進、神経樹状突起スパインの増加も認められた。このストレス誘導性の変化は、脳室内へのIL－12／23p40中和抗体薬の投与や、下流シグナル分子であるTyk2阻害薬の投与でキャンセルされた。

さらに実際のSLE患者のうち、びまん性精神神経症状を示す患者では、モデルマウスの場合と同様に、健常者や精神神経症状を示さない患者よりも髄液中のIL－12／23p40濃度が高く、脳MRIによる測定では内側前頭前皮質の萎縮がより大きかった。

これらの結果から村上教授らは「脱抑制様行動を示すNPSLE患者の中枢神経症状に対する特異的治療として、IL－12／23シグナル経路の阻害治療が有効である可能性がある」と結論付けた。

研究は、日本医療研究開発機構（AMED）「ムーンショット型開発事業／微小炎症制御プロジェクト」と、文部科学省「光・量子飛躍フラッグシッププログラム（Q－LEAP）」の研究費により実施され、英医学専門誌「Annals of the Rheumatic Diseases」誌に11日付でオンライン公開された。



MRL／lprに慢性睡眠不足ストレスを負荷すると、脱抑制様行動異常や内側前頭前皮質のミクログリア活性化、IL－12／23p40増加などがみられ、類似症状を示すNPSLE患者でも病態の相同性が推測される