

特集

# 脳刺激治療

## 炎症を治す バイオエレクトロニック 医薬

神経系を刺激する装置が  
炎症や自己免疫疾患の治療薬に取って代わるかもしれない

K. J. トレーシー (ファインスタイン医学研究所)

Bryan Christie



私は炎症に強く関心を寄せる脳外科医だ。多くの病気によって引き起こされる疼痛や腫脹、組織の損傷を緩和する方法を見いだすべく、研究室の同僚とともに炎症の原因となる分子について研究している。

その研究の一部はすでに患者に恩恵をもたらしている。1987年、私は腫瘍壊死因子（TNF）と呼ばれる炎症分子を標的とする治療によって、実験用ヒヒを致命的な感染症から救うことができたと発表した。この研究は、体の免疫防御の正常な機能を損なう炎症性疾患や自己免疫疾患などに対する新種の治療薬の発見につながった。

私は神経外科医として脳の働きにも強い関心を持っている。私たちの1990年代後半の驚くべき発見もやはりTNFに関するもので、これによって従来の神経科学的知見と免疫学的知見が1つにまとまった。神経学的反射（特定の感覚刺激に対して決まって生じる応答）がTNFの産生を妨げることが偶然発見したのだった。この発見をヒントに、私は患者の体内に小さな神経電気刺激装置を埋め込んで炎症を治療する方法を考案した。

神経を刺激する電子機器を使って炎症を治療したり障害を克服したりする方法は、「バイオエレクトロニック医学」と呼ばれる新しい分野の基盤となっている。現在、関節リウマチなどの患者を対象に臨床試験が実施されてい

る。この分野は、体の自然な反射を利用して、錠剤や注射剤に取って代わる効果的で安全かつ経済的な治療法を開発するという、本当に可能なのかと思わせるほど単純明快な考え方に基づいている。疾患の根底にある生物学的過程を正確に狙うこの神経刺激技術は、多くの薬剤で問題になる厄介な副作用を回避できるはずだ。

## 反射回路

神経反射は3つの段階からなる。熱や接触、圧力、光、特定の分子によって刺激を受けると、感覚ニューロンと呼ばれる神経細胞で電気シグナルが発生する。この電気的情報は「介在ニューロン」と呼ばれる中枢神経系の別のタイプの神経細胞に伝えられ、介在ニューロンは入力インパルス、反射回路の最終段階を担う運動ニューロンに伝える。運動ニューロンの発火によって体の筋肉や器官に電気シグナルが送り返され、ホットプレートから指を引っ込めたり、5kmのランニング中に気道を拡張させたりといった応答が引き起こされる。

単純な反射回路が個々の器官の活動を調和させているため、私たちは意識的に細かな動きを計画しなくても体を効率的に機能させ続けることができる。2階で電話が鳴ったときに椅子からさっと立ち上がって階段を駆け上がる場合にも、呼吸や心拍数、血圧を意識的

に調整する必要はない。ゆったりとくつろいでいるときも、全力疾走しているときも、必要な調整はすべて反射が引き受け、器官の機能を体のニーズに合わせてくれる。

ノーベル生理学・医学賞を受賞した英国の生理学者シェリントン（Charles Scott Sherrington, 1857～1952年）は、反射神経回路が神経系の基本的な構成要素だと考えた。体の器官の機能は、反射を制御する何百万もの神経シグナルの総和によって管理されている。しかし、彼は、運動ニューロンを素早く伝わっていく電気シグナルが器官の機能を実際にどう制御しているのかという長年の疑問には取り組まなかった。その答えはそれほど複雑なものではない。電気シグナルは実質的に“薬”を作り出しているのだ。

ニューロンは神経線維（軸索）を介して情報を伝える。軸索は、細胞体からそのニューロンが制御する器官まで長く伸びる電線のようなものだ。軸索の末端部は「シナプス」（シェリントンの造語）になっている。シナプスの片側にある運動ニューロンの軸索は、シナプス間隙と呼ばれる狭い隙間の反対側にある神経または器官に物理的には接触していない。軸索の終末に電気シグナルが到着すると、神経伝達物質が放出されてシナプス間隙に拡散し、標的とする神経細胞や器官の細胞の受容体に結合する。神経伝達物質がシナプス間隙の反対側にある受容体にはまり込むと、標的細胞の挙動が変わり、その機能が変化する。多くの薬剤も同じメカニズムで働くことが明らかになっている。

製薬業界が実験的医薬として何十億ドルもの大金を投じて設計・合成・開発している新しい化学物質は、神経伝達物質と同様、受容体と相互作用する分子にほかならない。大ヒット薬剤の多くは細胞の代謝活動を調節する受容体や、特定の細胞で遺伝子を発現させ

る受容体を選択的に結合するものだ。だが、薬剤は危険な副作用を伴うことがある。服用や注射によっていったん体内に入ってしまうと、薬剤は体内のあらゆる場所に届くため、標的としていない細胞と相互作用して望ましくない結果を引き起こすことがあるのだ。

装置を使って神経にシグナルを送り、薬剤に似た作用を持つ神経伝達物質の産生を誘発することには、明確な利点がある。体が自ら作り出す薬は、正確かつ無害な量の化学物質を特定の組織に適切なタイミングで届けるため、副作用が起こりにくい。

## 偶発の発見

1990年代後半までには、モノクロナール抗体と呼ばれる新種の医薬品が、関節リウマチや炎症性腸疾患などの治療に使われるようになっていた。私たちの研究チームが開発に協力したモノクロナール抗体は、TNFなどの分子の過剰産生に起因する疼痛や腫脹、組織の破壊といった炎症の症状を和らげることができる。この治療法は多くの患者にとって普通の生活をするための唯一の手段だ。だが、大きな代償が伴う。薬代は患者1人当たり年間1万5000～3万ドルにのぼる上に、患者の半数近くは抗TNF薬が効かないのだ。おそらく患者と介護者にとって最大の不安は、この薬が危険で致命的ともいえる副作用を引き起こす恐れがあることだ。

私は、現在はニューヨーク州マナセットのファインスタイン医学研究所にある研究室で、同僚とともにTNFを遮断する別の方法の開発に取り組んでいた。私たちが開発し、CNI-1493と名づけた分子の研究だ。私の最初の仮説は、脳梗塞や脳卒中が起こっている間にCNI-1493を脳に直接注入すると、TNFの産生を妨げることができるといったものだった。この仮説が正しいことは証明されたが、まったく予期

## 運動ニューロンを素早く伝わる電気シグナルは神経伝達物質という“薬”を作り出して器官の機能を制御している

していなかったことに、微量のCNI-1493を脳に投与するだけで全身の器官でもTNFの産生が止まってしまうことがわかった。

当初、私たちはこの結果を信じるのができず、何度も実験を繰り返した。どの実験でも、ごく微量のCNI-1493を脳に投与すると（濃度が低すぎて体中の器官に行き渡ることなど到底できないはずだが）、どういうわけか脳以外の器官でもTNFが遮断されることが確認された。私たちは毎週の研究室会議で何カ月にもわたってこの発見について議論したが、CNI-1493が働くメカニズムについてまったく見当がつかなかった。

私たちは当初、CNI-1493が脳の底部にある下垂体を活性化させて糖質コルチコイドなどのホルモンの産生を誘発し、それが脳から離れた器官でのTNFの産生を抑制したのだろうと推論した。ところが、脳下垂体を外科的に除去したラットを使って実験しても、CNI-1493を脳に注入するとTNFの産生が抑制された。つまり、脳下垂体が体内のTNFの産生をオフにするシグナルを伝えていたのではない。別の説明を求めていた私たちは、脳から末梢に向かう運動ニューロンが電気シグナルを運び、脳以外の場所でのTNFの産生を抑制するという、ありそうもない可能性を考え始めた。

この仮説を検証するに当たって、私たちは特定の脳領域を特定の行動にリンクさせるという確立した神経科学的方法を使うことにした。神経による行動制御に関する知見の多くは、脳に局所的な損傷を受けた脳卒中患者に関する初期の研究から得られた。ブローカ（Paul Broca, 1824～1880年）は、

左前頭皮質の後部の小領域を損傷すると、言語の理解能力は保っているものの話せなくなるを見いだした。運動性失語と呼ばれる状態だ。同様に、ウェルニッケ（Carl Wernicke, 1848～1905年）は、脳卒中によって左上側頭回の後部を損傷すると感覚性失語（意味のある会話を理解することも作り出すこともできない疾患）が起こることに気づいた。

私たちは、異なる脳領域が特定の行動を制御するというこの知見をヒントに、脳と器官を接続する個々の神経回路を切断して調べていけば、TNFを制御している神経を特定できるかもしれないと考えた。しかし、脳と器官をつなぐそのような接続は何百万もあるので、どこから始めたらよいか途方に暮れた。

私たちは戦略を練るうちに、迷走神経が体の器官から脳の底部への感覚情報の伝達に主要な役割を果たしていることを示したコロラド大学ボルダー校のワトキンス（Linda Watkins）の論文を偶然見つけた。彼女は、炎症と発熱を誘発するインターロイキン1（IL-1）と呼ばれるシグナル伝達分子をラットに投与する実験を行っていた。IL-1をラットの腹部に注入すると、体温が上昇した。しかし、迷走神経を切断して実験を繰り返すと、発熱は起こらなかった。ワトキンスは、迷走神経がIL-1の存在を脳に伝え、この迷走神経シグナルが発熱を制御したと結論づけた。

新潟大学医学部の新島旭も、IL-1をラットに注入する実験をワトキンスとは独立に行っていた。そして、脳に向かう迷走神経の電気的活動が、IL-1投与後に活発になることを発見してい

## KEY CONCEPTS

### 電気刺激で免疫系をコントロール

- 熱や圧力、光、化学物質にさらされると、体の器官がそれらのストレスに過剰反応するのを阻止するプロセスが開始される。
- 脳と体の他の器官を結ぶ神経が伝える電気シグナルが、炎症を引き起こす免疫分子の産生を抑制している。体内に埋め込まれた医療装置で神経経路を刺激することで、体が持つ炎症抑制機能を補完できるかもしれない。
- バイオエレクトロニック医学は、電気刺激を利用して炎症などの疾患の治療を目指す新しい分野だ。

た。私は2つの実験データを検討し、これらが免疫系の反射回路を特定するカギを握っているかもしれないと考えた。

迷走神経シグナルがIL-1によって誘発されたとの結果から、私はそれに対応する運動シグナルが存在し、それが脳外の器官に戻ることで炎症過程を調節しているのではないかと推論した。単純な反射による制御メカニズムが炎症と発熱を止め、組織の損傷を最小限に抑えているのだろう。組織中の炎症分子からのシグナルが迷走神経を伝って脳に届くだけでなく、さらに迷走神経を伝って発信元の組織に戻り、TNFなどの炎症分子（サイトカインと総称される）の産生をオフにするように指示するなら、この過程は実行される。

「単純な反射は神経を伝わる感覚入力によって始まる」というシェリントンの考えに従い、私は迷走神経からのTNF“オフ”シグナルが脳と免疫系をつなぐ反射神経回路を完結させるのではないかと考えた。この考え方は、感染と損傷に対する体の防御機構を理解する上で深い意味を持つ可能性があった。私は、免疫を制御する反射神経回路が、TNFなどの炎症性シグナル伝達分子の過剰放出を防ぐことによって病気の引き金となる炎症を抑制し、健康促進プロセスを維持しているという説を立てた。と同時に、他の誰かがすでにこのいかにも明白な生物学的メカニズムに気づいているに違いないと考えた。

既刊論文を探すと、胸腺や脾臓、肝臓、リンパ節、肺など免疫系の主要器官には、脳からのシグナルを伝える神経が存在するという証拠が見つかった。しかし、どんなに探しても、免疫を制御する反射回路についての研究は見つからなかった。それどころか、私の説とは逆の考え方が医学界の定説になっていた。免疫学の研究は数十年にわたり、神経系から独立した免疫系の体の防御における役割に焦点を合わせていた。これらの説明によれば、免疫で主軸となるのはリンパ球や単球、マクロファージなどの白血球の働きであり、ニューロンの働きではなかった。

### 炎症反射

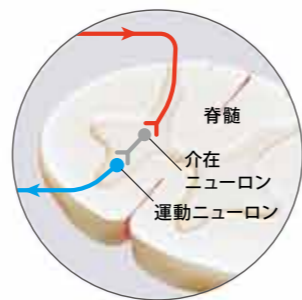
私は過剰な免疫反応や組織損傷を防ぐ神経回路を「炎症反射」と名づけた。この炎症反射によって免疫系の活動が過剰になったり低下しすぎたりするのを防いでいる。炎症反射がうまく機能しないと、サイトカインが関節リウマチなどの自己免疫疾患で起こる合併症を引き起こすのだろう。もっともな理論に思われたが、実験的証拠が必要だった。

## 反射と炎症

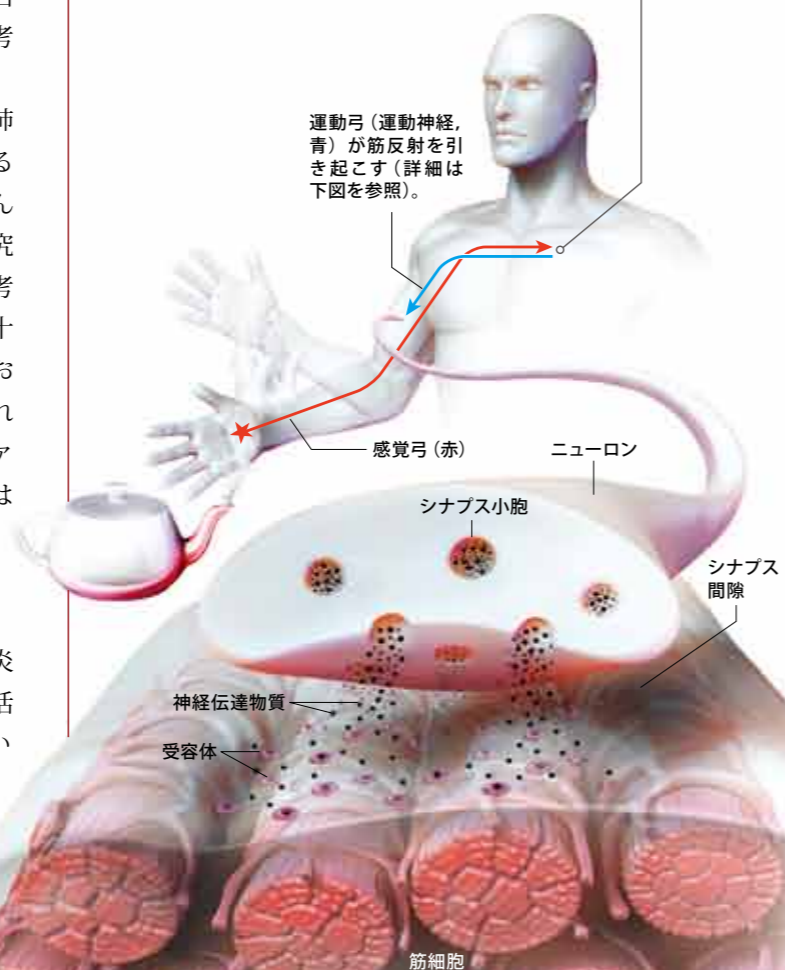
神経系は全身から入力を受け取り、それを処理して様々な器官がスムーズに機能できるようにしている。例えば、コンロの炎に手が触れると、手をさっと引っ込める反射が起こる。反射はまた炎症を抑えることが明らかになり、抗炎症薬を使わない新たな治療法の可能性が開けてきた。

### 私たちの命を守る反射

やかんから上る湯気にうっかり触れると、神経と筋肉で「反射」と呼ばれる一連の事象が開始される。手の神経細胞は感覚弓（感覚神経）に電気シグナルを送る。シグナルは腕を通して脊髄に至り、介在ニューロンを介して運動ニューロンに伝わる。運動ニューロンが指令を出し、これが腕まで伸びる長い軸索を先ほどとは逆向きに伝わる。神経終末にある小胞が神経伝達物質を放出する。神経伝達物質がシナプス間隙を横断して受容体に結合すると、筋細胞が収縮して手が引っ込められる。



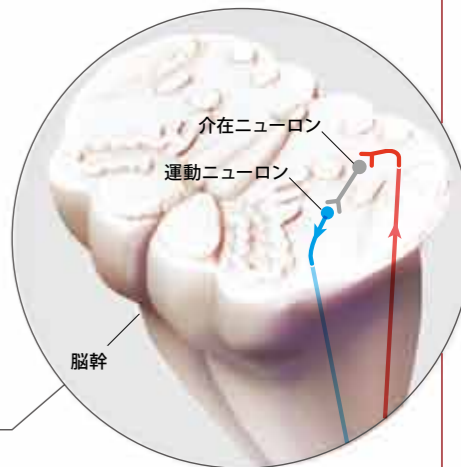
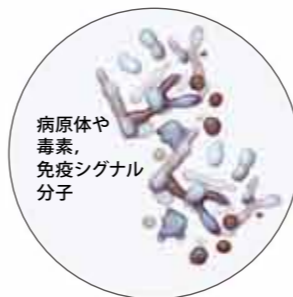
運動弓（運動神経、青）が筋反射を引き起こす（詳細は下図を参照）。



### 反射による免疫系の制御

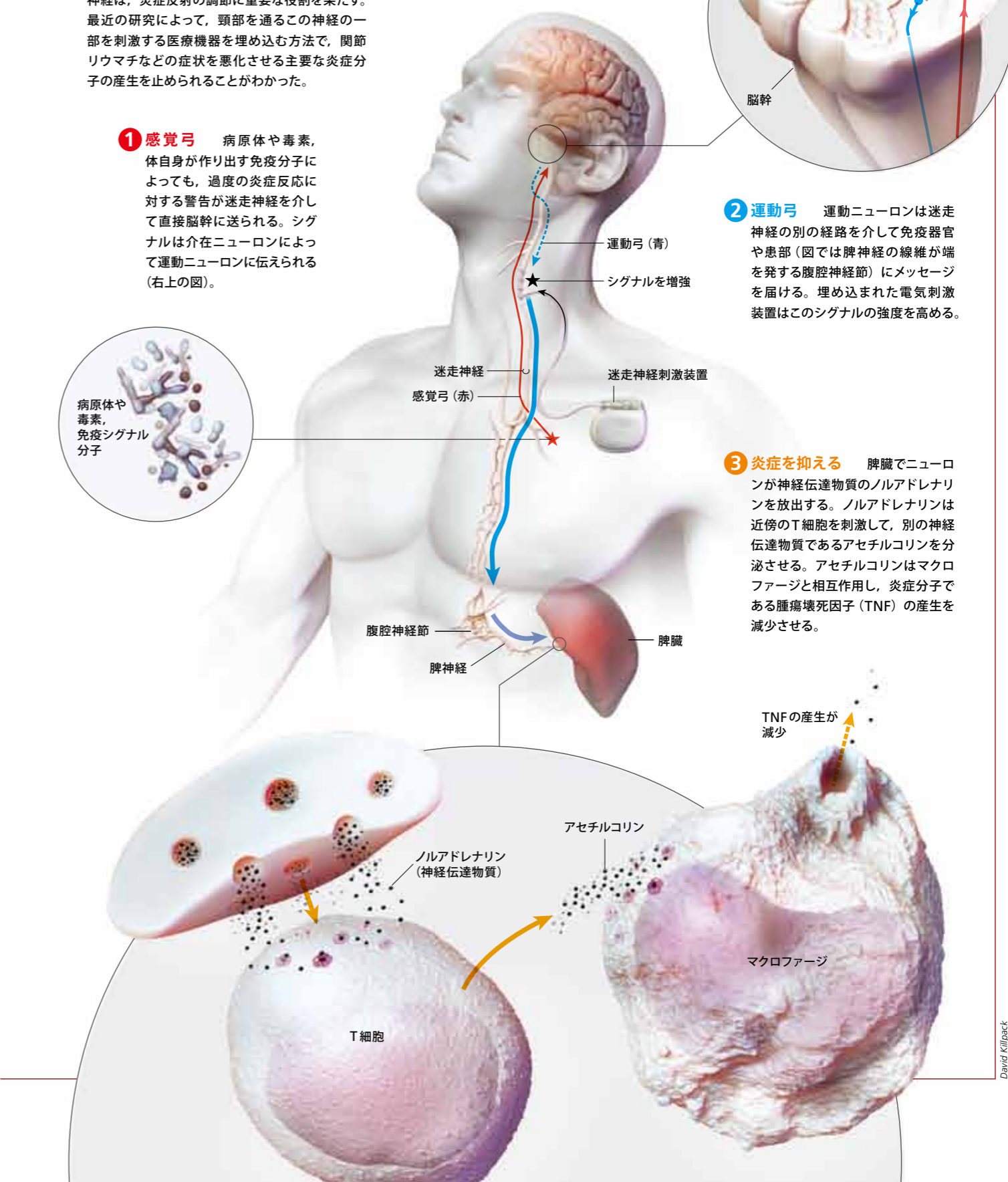
様々な器官の活動を調整する反射は、免疫系によって引き起こされる炎症反応の調節にも不可欠だ。シグナルを多くの器官とやり取りする迷走神経は、炎症反射の調節に重要な役割を果たす。最近の研究によって、頸部を通るこの神経の一部を刺激する医療機器を埋め込む方法で、関節リウマチなどの症状を悪化させる主要な炎症分子の産生を止められることがわかった。

**1 感覚弓** 病原体や毒素、体自身が作り出す免疫分子によっても、過度の炎症反応に対する警告が迷走神経を介して直接脳幹に送られる。シグナルは介在ニューロンによって運動ニューロンに伝えられる（右上の図）。



**2 運動弓** 運動ニューロンは迷走神経の別の経路を介して免疫器官や患部（図では脾神経の線維が端を発する腹腔神経節）にメッセージを届ける。埋め込まれた電気刺激装置はこのシグナルの強度を高める。

**3 炎症を抑える** 脾臓でニューロンが神経伝達物質のノルアドレナリンを放出する。ノルアドレナリンは近傍のT細胞を刺激して、別の神経伝達物質であるアセチルコリンを分泌させる。アセチルコリンはマクロファージと相互作用し、炎症分子である腫瘍壊死因子（TNF）の産生を減少させる。



このアイデアの検証には、脳から体の各器官に至る経路の様々なポイントで迷走神経を切断するという骨の折れる作業が必要だった。迷走神経は脳幹（人間では耳のあたりの高さ）に端を発生し、左右一組の神経線維の束として頸部を下り、胸部を通り抜けて腹部全体に広がる。曲がりくねった経路の途中で、直接または間接的に体の器官の大部分と接続している。

私たちは麻酔をかけたラットで実験した。迷走神経を頸部で切断し、脳にCNI-1493を注入してから、脳や脾臓などでTNFの量を測定した。説得力のある結果が得られた。脳のCNI-1493が様々な器官で免疫細胞によるTNFの産生をオフするには、無傷な迷走神経が必要だったのだ。

さらに下流を調べるため、私たちは頸部から腹部器官に至る経路の各ポイ

ントを選んで迷走神経を切断した。TNF オフスイッチが働くのは、脳幹に始まって頸部、胸部、腹部を通過して脾臓に至る迷走神経経路全体が無傷な場合だけだった。

迷走神経がTNF オフシグナルを脾臓に伝えるという証拠は、ノースショア大学病院の神経外科手術室から入手した携帯型の神経刺激電極を使用することによって得られた。私は、脳腫瘍を摘出する際に顔面神経を傷つけることがないように、しばしばこの装置を使って顔面神経を特定していた。この電池式装置は医師がシャツのポケットに入れているペンライトに似ており、先端（ペンライトなら電球のあたり）から小さな電極が出ている。電極を神経に当てると、神経は電気刺激を受けて活動電位を発生し、この電気的情報が神経線維に沿って伝達されていく。

麻酔したラットの迷走神経に電極を当てると、様々な器官でTNFの産生が遮断された。こうして、迷走神経が伝える電気シグナルが、免疫系によるTNFの産生を調節しているという証拠が得られた。この実験を契機に、私たちは神経刺激装置を使用することで炎症性疾患を治療できるかもしれないと考えようになった。

ある日の昼休み、私は関節リウマチなどの炎症性疾患の患者の胸部に埋め込んだペースメーカーが、迷走神経に取り付けられた電極に接続されている図を紙ナプキンに描いた。ふだん私はものを捨てないで取っておく性分で、たいていの人も多くのがらくたをため込んできた。中学2年生のときにまとめたパストゥール（Louis Pasteur）についてのレポートも取ってある。だが、なぜかその紙ナプキンはなくしてしまった。今それがあれば、素晴らしい記念になっただろう。とても残念だ。

私の研究室の同僚や世界中の研究者による10年以上にわたる研究で、炎症反射の生理学的・分子生物学的詳細

## 日本における神経刺激研究

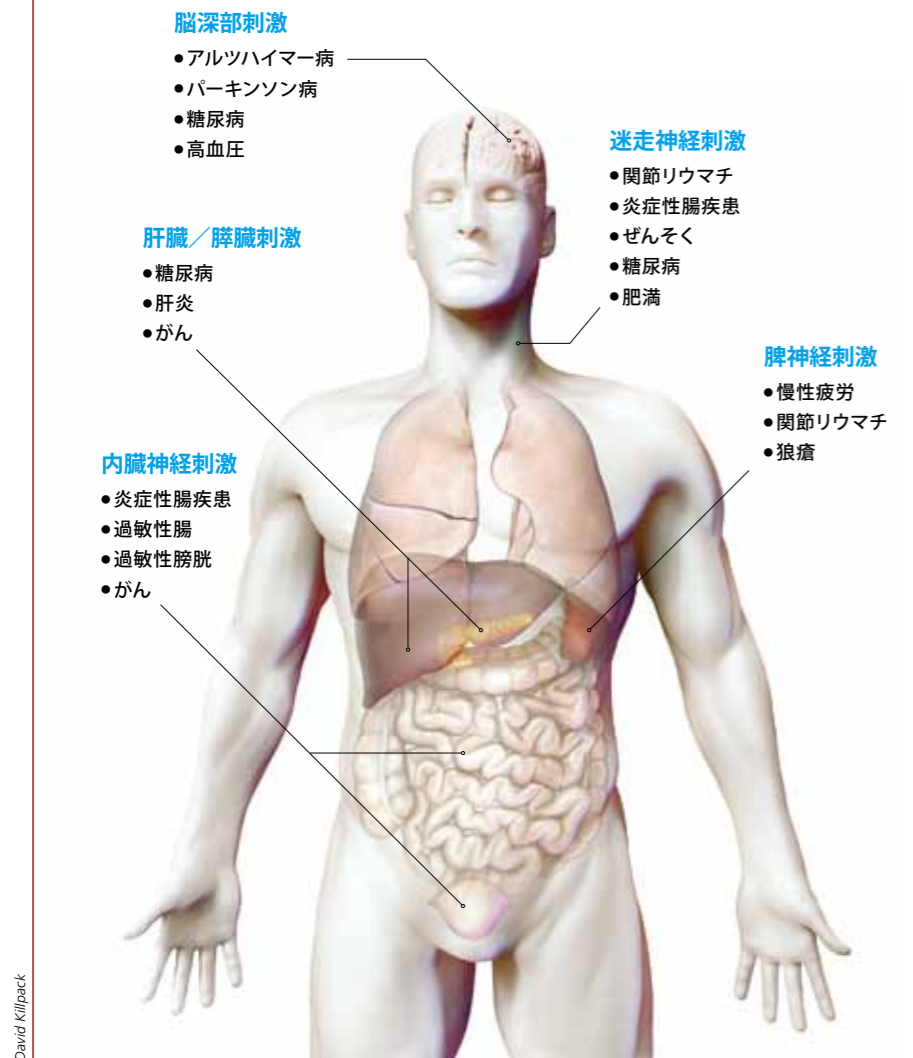
神経系がホルモンを介して全身の免疫反応を制御していることは20世紀初頭から知られていた。21世紀に入って“神経シグナル”を介した局所免疫反応の制御機構が発見され、2つのメカニズムが詳細に検討されている。1つは著者のトレーシーの炎症反射、もう1つは私たちが発見した「ゲート反射」だ。どちらの反射でも、特定の神経への刺激によって新たな神経シグナル経路が形成され、特定の臓器の免疫反応が変化する。ゲート反射は、神経刺激によって脊髄背側血管に免疫細胞の侵入口が作られる現象だ（侵入口ができる部位は、刺激を受ける神経によって異なる）。私はゲート反射の活性化・不活性化を制御することによって、脳腫瘍や神経変性疾患など様々な中枢神経系の疾患を治療できると考えている。

新たな神経刺激療法の開発に向けた神経シグナル研究も盛んに行われている。慶應義塾大学の福田恵一は、「たこつぼ心筋症」（精神ストレス後に発症する例が多い）が星状神経節の交感神経と副交感神経のバランスの乱れによって引き起こされることを見いだした。電気刺激によって交感神経を抑制する、あるいは副交感神経を活性化することで、たこつぼ心筋症を治療できるようになるだろう。また、東北大学の片桐秀樹は神経活性化による血糖制御について研究している。その神経シグナルの詳細が明らかになれば、糖尿病が神経刺激によって治療可能になるだろう。

神経への電気刺激によって誘導される神経シグナルの研究は始まったばかりだ。電気刺激による神経シグナル経路の活性化・不活性化が多くの患者に朗報をもたらすことを期待している。（村上正晃＝43ページの監修紹介を参照）

## 電気刺激によって治療できそうな病気

電気刺激技術を利用して様々な病気を治療するバイオエレクトロニック医療は有望視されており、一部の医薬品に代わる治療手段になるかもしれない。この記事の主題である迷走神経刺激は、そうした技術の1つにすぎない。脳深部刺激療法はすでにパーキンソン病患者の助けになっている。脾神経刺激など他の治療法の研究が進められているが、まだ臨床試験には達していない。



David Killpack

# AD 1/3

が明らかになってきた。炎症反射研究の主要対象である迷走神経は、脳からのシグナルを脾臓や肝臓、消化管、心臓などの器官に送っている。中でも脾臓はTNFの主要な産生部位であるため、こうした研究の多くは脾臓を対象としてきた。

電気シグナルは迷走神経を下って上腹部に至り、腹腔神経節に伝わる。腹腔神経節は神経線維を脾臓に伸ばしている神経細胞の集合体だ。これらの神経線維は脾臓の深部でシグナル伝達分子であるノルアドレナリンを放出し、これがT細胞と呼ばれる免疫細胞に結合する。ノルアドレナリンがT細胞の表面にある受容体に結合すると、別の神経伝達物質であるアセチルコリンが産生され、アセチルコリンは脾臓でTNFを産生する免疫細胞のマクロファージの受容体（ $\alpha 7$  nAChR）に結合する。この結合によって2つの分子経路が阻害され、マクロファージによ

るTNFの産生が止まる。

1つめの経路は、TNF産生の開始をマクロファージの核内の遺伝子に指示するNF- $\kappa$ Bというタンパク質の活動を制御する。もう1つの経路はIL-1などの炎症分子の放出を管理している。今後の研究で、迷走神経の影響下にある他の器官や、免疫系と相互作用する他の神経についても調べられるだろう。

これらの経路の解剖学的・分子的基盤が明らかになり、免疫反応が神経系によって制御されることが証明された。感染や損傷によって生化学的不均衡が生じると、その情報が脳の運動ニューロンに伝えられる。運動ニューロンは患部にシグナルを返し、その組織や血流への、TNFやIL-1などの全身に炎症反応を引き起こす分子の放出を調節する。

炎症に関係する神経経路を観察して制御する新技術の開発が急速に進んでいる。私たちは今、サイトカインの測

## 長期にわたって重い関節リウマチに苦しんできた 8人の患者のうち 6人が迷走神経刺激装置の埋め込み手術後に改善した

定を通じて炎症の進行状況をモニターしている。将来は、炎症性疾患を診断・監視・制御するために、神経によって運ばれる電気シグナルを解読するようになるだろう。

私たちが示してきたように、神経を切断あるいは刺激することによって、また遺伝子や免疫分子を活性化する経路を調べることによって、免疫反応を調節する神経回路をマッピングできる。これまでに得られた結果から、関節リウマチや炎症性腸疾患、多発性硬化症、そしておそらく糖尿病やがんの治療にこれらのアプローチが役立つことが示唆されている。

### 進む臨床試験

紙ナプキンにスケッチしてから13年後の2011年、私はボスニア・ヘルツェゴビナのモスタルで、迷走神経刺激装置（私が研究室で使っていたシンプルな携帯型よりも洗練されている）による治療を受ける最初の関節リウマチ患者に会った。その患者は幼子を抱える中年の男性で、手や足、膝の痛みがあまりにもひどくて何日もソファに横たわっているしかなく、仕事をすることも、子どもたちと遊ぶことも、人生を楽しむこともできないと私に語った。彼の国では高価な抗TNF薬治療を受ける手立てはなく、ステロイドやメトトレキサートなどの抗炎症薬による治療を試みたものの効果はなかった。彼はアムステルダム大学アカデミック・メディカルセンターとグラクソ・スミスクラインの首席リウマチ専門医のターク（Paul-Peter Tak）が率いる臨床試験への参加に同意した。神経外科医が彼の鎖骨のすぐ下に迷走神経刺激装置を埋め込んだ。彼は最良の結果

を期待しながら帰宅した。

症状は数日以内に改善した。そして数週間もたたないうちに、痛みはほとんどなくなった。彼は卓球を始め、間もなくテニスなどもっと激しいスポーツをするようになったが、膝を痛めてしまった。臨床チームは彼に激しい運動をしないよう注意した。数週間前にはほとんど動くことができなかった人にするとは思えないアドバイスだ。手術から4年近くが経過した現在、痛みは軽減されたままで、危険な薬物治療（例えばステロイド治療を受けると、感染症や糖尿病、高血圧が起こりやすくなる）も受けずにすんでいる。

この患者の症例は2012年11月にワシントンで開かれた米リウマチ学会で発表された。発表者はタークと彼の同僚でアカデミック・メディカルセンターのコープマン（Frieda Koopman）、私が炎症反射を調節する神経刺激装置を開発するために共同設立したセットポイント・メディカルのジトニック（Ralph Zitnik）だった。長期にわたって重い関節リウマチに苦しんできた8人の患者のうち、前述の患者を含めて6人が迷走神経刺激装置の埋め込み手術後にかなり改善した。

この記事執筆している時点で、炎症性腸疾患に対する薬物療法の補完治療として迷走神経刺激を評価する追加研究が進行中だ。うまくいけば、バイオエレクトロニック医療が一部の薬剤に取って代わるという可能性は現実のものとなるだろう。

この分野の進歩は続いている。1月半ば、米食品医薬品局（FDA）は肥満患者の迷走神経を刺激して満腹感を誘発する装置を承認した。2013年に開かれた第1回バイオエレクトロニッ

ク医療サミットでは、バイオエレクトロニック医療の展望について議論が交わされた。同会議はこの分野の研究指針を検討し始めることを目的に、グラクソ・スミスクラインの主催で開かれた。同社は個々のプロジェクト研究を助成するためにすでに表明していた5000万ドルのほかに、100万ドルのイノベーション賞を贈ると発表した。

さらに、米国立衛生研究所（NIH）は最近、バイオエレクトロニック医療技術を進展させる7年プログラムSPARC（予算2億4800万ドル）を発表し、米国防高等研究計画局（DARPA）は体の神経を利用した健康増進技術の研究に資金を提供するためにプログラムElectRxを立ち上げた。

私たちが炎症反射の基礎となる分子機構を調べるために最初に用いたアプローチは、現在、免疫系や心臓血管系、呼吸器系、消化器系、神経内分泌系、腎臓系の病気に広く適用されている。より微小な電極と分子ツールによって特定の神経回路に関する知識が深まれば、神経線維の小さな束、あるいは単一の軸索を刺激して治療できるようになるだろう。

バイオエレクトロニック医療が製薬業界の脅威になるのでは、という疑問が生じるかもしれない。私は、神経刺激装置が一部の薬剤に取って代わったり、薬剤を補完したりするようになると考えている。抗生物質などの抗感染薬は普及しているが、私は製薬会社がバイオエレクトロニック医療への投資を引き続き増やしていくと予測する。

### 免疫系をコントロール

ほとんどの人は反射についてあまり意識することはない。しかし、反射はどこにでもある。脳も意識もない線虫のような原始的な動物は、反射に頼って食物や交配相手を見つけ、捕食者を避け、感染と損傷に対する防御反応を発現させている。

C.エレガンス（*Caenorhabditis elegans*）を考えてみよう。土壌細菌を餌とする、進化的に古い線虫の一種だ。C.エレガンスは時おり病原菌に遭遇する。これは命に関わる事件であり、線虫の免疫系では一連の自己防衛策が実行される。進化は、感染や損傷による脅威に対して組織的な防御反応を示して付随的ダメージや二次的影響を最小限に抑える種を優位に立たせる。C.エレガンスは優れた防御システムを進化させてきた。この線虫の単純な神経系を構成する302個のニューロンのうち、数個が病原体の存在に反応する。そして、同じニューロンが線虫の免疫系の活動を制御する反射を誘発し、免疫反応が線虫自身まで害さないようにしている。

高等脊椎動物には、自己防御するために経験から学ぶことができる生物学的システムが2つある。神経系と免疫系だ。炎症反射の発見は、これら2つの系が単純で正確な反射回路で交わって免疫恒常性を維持していることを明らかにした。下等な線虫と同様、私たちはこうしたメカニズムを意識することなく、その驚くべき防御機能の恩恵に浴している。

私たちは医学の歴史の中で類のない岐路に立っている。単純な反射回路は

神経系全体に散らばっている。人間の神経系では、何兆個ものシナプスがニューロンどうしを接続している。現在、私たちの研究ツールは感度が高く、免疫系を制御して治療に利用できるかもしれない特定の神経回路を検出できる。

シェリントンが20世紀初め、人類が地球上で最も繁栄している動物種として優位に立っているのは、人間の脳の高次な領域が原始的な反射を操れるからだと考え、「意識が活動を補助している反射弓は、その詳細がわかれば制御可能だ」と述べた。当時、彼は免疫系の炎症過程を適切なバランスに保つために反射を制御する技術が開発されるとは思いもしなかっただろう。だが、その時は来た。

（翻訳協力：古川奈々子）

**利益関係の開示** 著者のトレーシーはセットポイント・メディカルを共同設立し、顧問を務めている。ファインスタイン医学研究所はこの記事で概説された研究成果に関連する技術の特許を出願中。トレーシーはグラクソ・スミスクラインから研究資金を受けている。

**監修** 村上正晃（むらかみ・まさあき）北海道大学遺伝子病制御研究所および同大学大学院医学研究科教授。慢性炎症における神経系-免疫系の相互作用と分子基盤などについて研究している。



著者 Kevin J. Tracey

ニューヨーク州マナセットにあるノースショアLII医療システム付属ファインスタイン医学研究所の所長で、同研究所生物医学科学研究室のリーダー。ホフストラ・ノースショアLII医科大学の分子医学科および神経外科の教授を兼任。

原題名 Shock Medicine (SCIENTIFIC AMERICAN March 2015)

もっと知るには…

THE INFLAMMATORY REFLEX. Kevin J. Tracey in *Nature*, Vol. 420, pages 853–859; December 19, 2002.

REFLEX PRINCIPLES OF IMMUNOLOGICAL HOMEOSTASIS. Ulf Andersson and Kevin J. Tracey in *Annual Review of Immunology*, Vol. 30, pages 313–335; April 2012.

INVASION OF THE BODY HACKERS. Michael Behar in *New York Times Magazine*; May 25, 2014.

著者のトレーシーがバイオエレクトロニック医療を紹介するビデオが [ScientificAmerican.com/mar2015/bioelectronics](http://ScientificAmerican.com/mar2015/bioelectronics) に。