

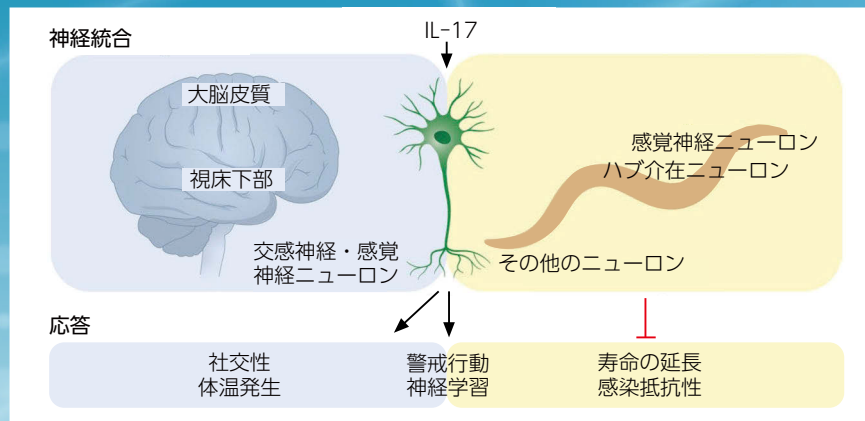


図 IL-17のニューロンへの作用
(文献7より改変)

バイオ精神病

大日 輝記

香川大学医学部皮膚科学教授

とても怖い映画がある。黒沢清監督『CURE』では、役所広司扮する刑事が、奇妙な連続殺人事件を追う。被害者はすべて胸元をX字に切り裂かれている。加害者はすぐに現場で発見されるが、互いにまったく無関係の人々である。唯一、殺人の直前に、共通してある風変わりな若者との接点があった。

この映画を思い出したのは次の論文紹介記事を読んだからだ¹⁾。自閉症スペクトラム障害の子どもは発熱に伴い、一過性に社会的行動の改善がみられることがある。母胎免疫活性化による自閉症モデルマウスにLPSを投与しても同様の現象がみられる。IL-17がこの現象の鍵を握るというのだ。このマウスでは大脳皮質一次体性感覚野の異顆粒帯のニューロンの異常な活性化がみられる。このニューロンがIL-17受容体を発現している。IL-17Aによってその活性化が抑制され、モデルマウスの社会的行動が改善することが示された²⁾。さらに線虫の*C. elegans*でもIL-17がニューロンに直接作用し警戒行動や神経学習を促進すること³⁾、マウスでは髄膜内の $\gamma\delta$ Tリンパ球が産生するIL-17Aが大脳皮質内側前頭前野のグルタミン酸作動性ニューロンに作用して恒常性を保っており、 $\gamma\delta$ Tリンパ球の欠失や抗TCR $\gamma\delta$ 抗体、また抗IL-17A抗体の投与によって不安様行動が低下することも報告された(図)⁴⁾。

以前から乾癬の患者の気質には一定の傾向があることが示されている⁵⁾。全身性のIL-17優位の免疫環境は、脳内のニューロンに直接作用し、行動様式にも影響を与え続けるのだろうか。IL-17経路を標的とするバイオ医薬品は劇的な効果を示す。50

代、60代になって突然、一切のIL-17経路をブロックされたとき、なんらかの条件下において、本人がコントロールできない行動として表出するのだろうか。あるいはその他の経路にも当然、いまだに明らかになっていない役割があり、思いもよらぬところで私たちの行動を支配するのだろうか。

副腎皮質ステロイドが「魔法の薬」として登場したのが1940年代後半、そしてステロイド投与に関連する自殺の第1報が1951年である⁶⁾。革命的な医学の進歩には必ず影の部分がある。さまざまな例をあげるまでもなく、影の部分を見直し、克服することで、医学はさらなる発展を繰り返してきた。

私たちはいまだにステロイド精神病を克服できているとはいえないものの、克服すべき課題として理解している。私たちはいま大いにバイオ医薬品の恩恵にあずかっており、ときとして思考停止に陥る。医学はつねに現在進行形で、私たち医師は科学者としてその歴史の中にいる。臨床の最前線で現象を見出し、課題を指摘し、克服する側にいる。この怖い映画を思い出し、そんなことを考えた。

〈参考文献〉

- 1) Hoogenraad CC, Riolo-Blanco L : Cell 181 : 517, 2020
- 2) Reed MD, et al : Nature 577 : 249, 2020
- 3) Flynn SM, et al : Nat Commun 11 : 2099, 2020
- 4) Alves de Lima K, et al : Nat Immunol 21 : 1421, 2020
- 5) Kilic A, et al : J Eur Acad Dermatol Venereol 22 : 537, 2008
- 6) Borman MC, Schmallerberg HC : J Am Med Assoc 146 : 337, 1951
- 7) Rua R, Pujol N : Nat Immunol 21 : 1315, 2020