

# 統合失調症治療のパラダイムシフト：免疫から脳へのアプローチ

ヒト臍帯由来間葉系幹細胞（hUC-MSC）はいかにして末梢免疫記憶を書き換え、  
中枢の神経炎症と行動障害を劇的に改善するのか



# 既存治療の限界：ドーパミン仮説のその先へ



## 現在の標準治療 (Classic Antipsychotics):

ドーパミンD2受容体の遮断に依存。陽性症状には一定の効果を示すが、根本的な治療には至らない。

## 深刻な副作用のリスク:

錐体外路症状（振戦、遅発性ジスキネジア）、体重増加、代謝異常などの副作用が患者のQOLを著しく低下させる。

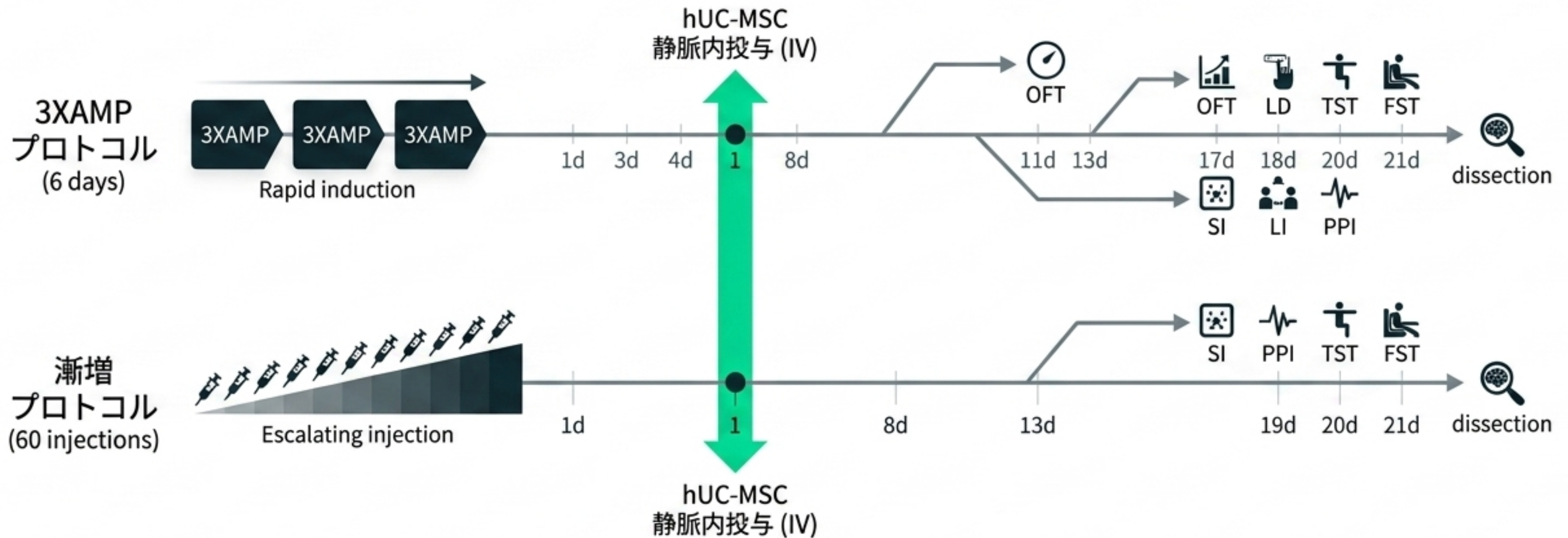
## 新たなターゲットの必要性:

GWAS（ゲノムワイド関連解析）により、免疫系と統合失調症の強い関連が示唆されている。脳内発症前の「神経炎症」を標的とした根本的な治療アプローチが急務である。

# 治療パラダイムの転換：対症療法から疾患修飾へ

	既存の抗精神病薬 (Classic APDs)	hUC-MSK Therapy
標的 (Target)	中枢神経系のドーパミンD2受容体	➡ 末梢免疫系 (Treg誘導 / IL-10産生) から中枢のミクログリアへ
作用メカニズム (Mechanism)	神経伝達の物理的ブロック	免疫調整による神経炎症の <b>根本的抑制</b>
副作用リスク (Side Effects)	高 (代謝異常、錐体外路症状)	↓ <b>低</b> (免疫調整に基づく自然なホメオスタシス回復)
疾患修飾性 (Disease Modification)	無し (対症療法)	✅ <b>有り</b> (長期的な抗炎症記憶の形成)

# 疾患モデルと介入プロトコル：2つのアプローチで複雑な病態を再現



1

**モデル生成 (Induction):**  
アンフェタミン投与 (3XAMPプロトコルまたは漸増プロトコル)。

2

**治療介入 (Intervention):**  
最終投与の翌日にhUC-MSCを単回静脈内投与 (IV)。

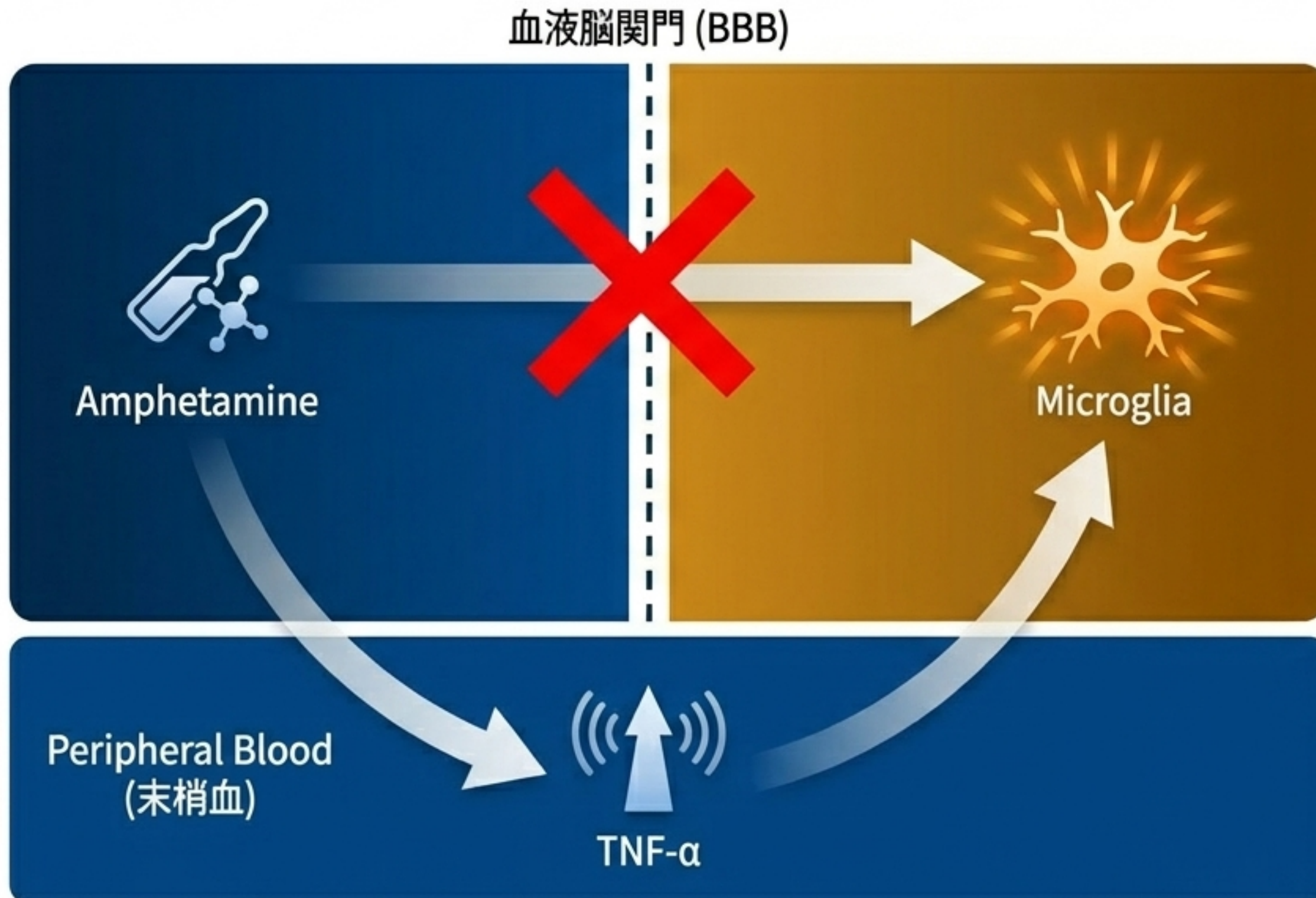
3

**行動評価 (Behavioral Testing):**  
尾懸垂試験(TST)、強制水泳試験(FST)、社会性試験(SI)、潜在抑制試験(LI)。

4





**組織評価 (Tissue Analysis):**  
投与後35日目における長期的な脳・末梢リンパ節の解析。

## 誤解されたメカニズム：直接的な脳内ダメージではなく「末梢からの波及」



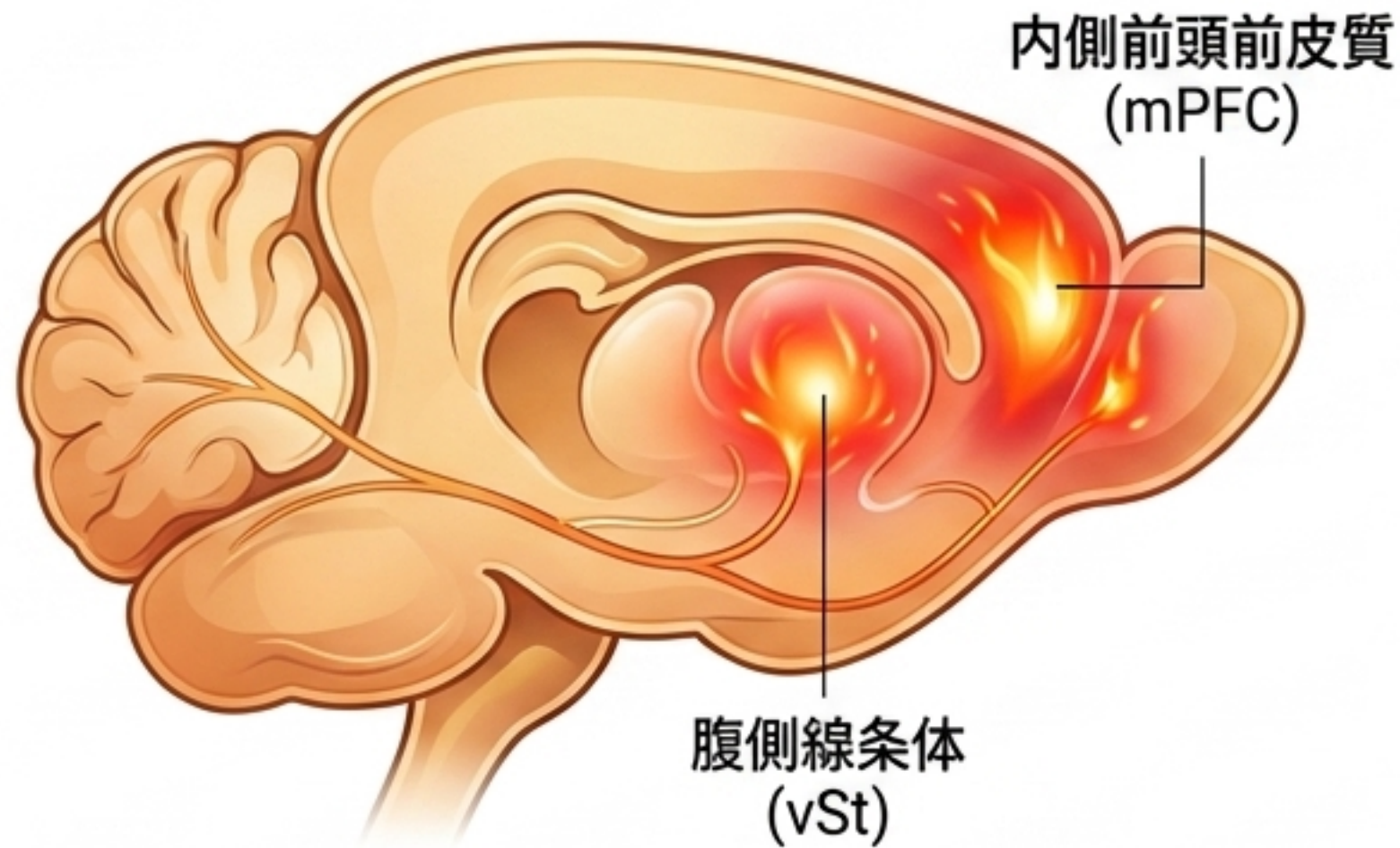
- ❄️ • In vitro実験の結果、アンフェタミン単独ではミクログリアの炎症反応は直接引き起こされない。
- 📡 • 真の引き金は、末梢血中で持続的に上昇する炎症性サイトカイン (TNF- $\alpha$ ) である。
- ❄️ • 末梢のTNF- $\alpha$ が血液脳関門 (BBB) を越え、脳内のミクログリアを過剰活性化させる。

## 行動障害のレスキュー：hUC-MSDによる症状特異的な改善効果

症状	モデル	MSDレスキュー効果
潜在抑制障害 (Latent Inhibition Deficit)	3XAMP Model	 *注: 統合失調症の代表的な認知・情報処理障害を完全に回復。*
うつ様行動 (Depressive-like Behavior)	Escalating Model	 *注: TSTおよびFSTにおける無動時間を有意に短縮。*
社会性欠如 (Social Deficit)	Both Models	 レスキューされず
初期の躁様行動 (Initial Mania)	3XAMP Model	 レスキューされず

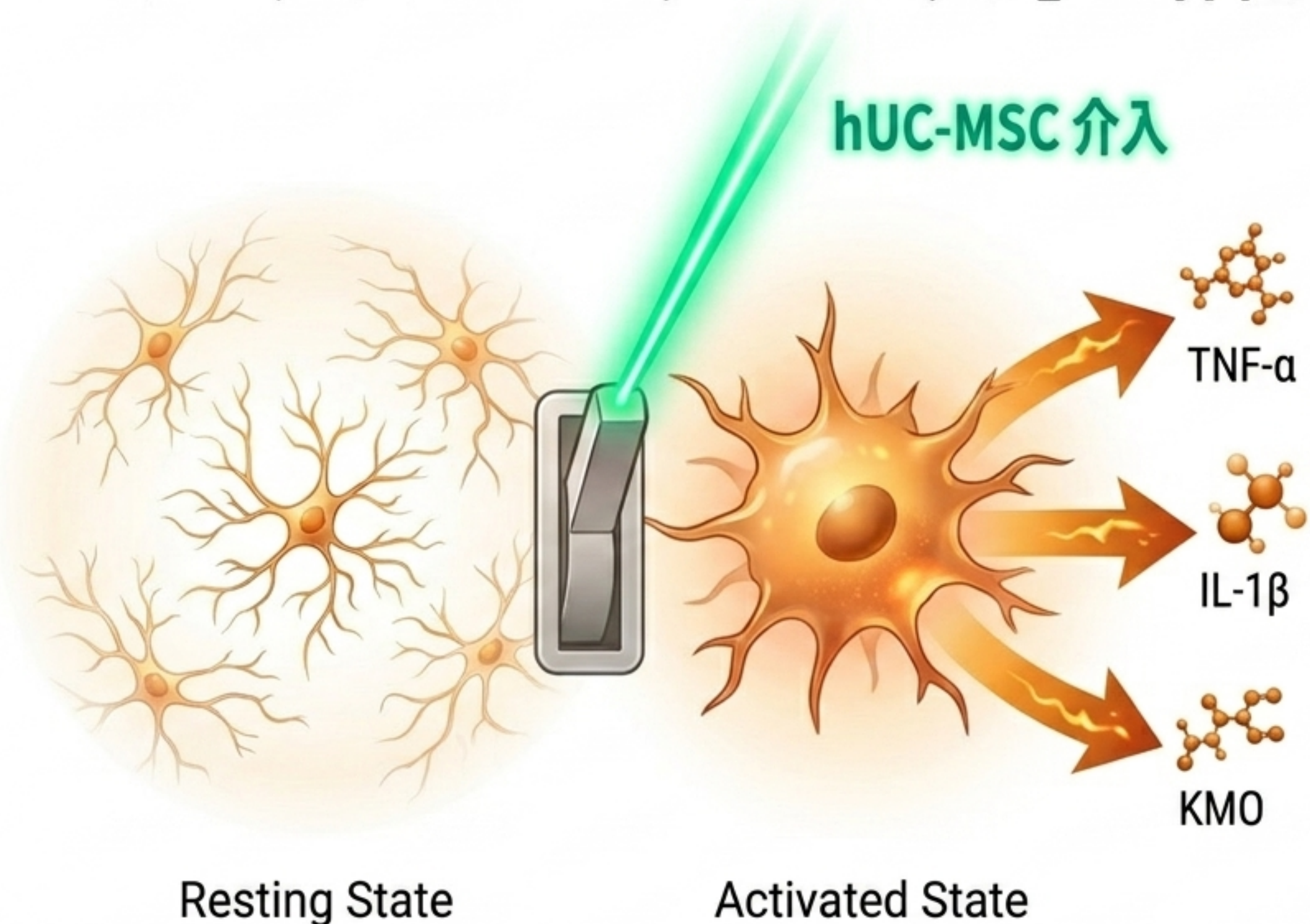
ドーパミン受容体 (D2R) やドーパミントランスポーター (DAT) の物理的変化を伴わず、シナプトフィジン (Synaptophysin) の正常化を通じて行動が回復した。

# 中枢神経系へのズームイン：特定領域におけるミクログリア過剰活性の鎮静化



- 炎症のホットスポット：統合失調症様行動に関連する腹側線条体(vSt)および内側前頭前皮質(mPFC)において、Iba-1陽性細胞（ミクログリア）が著しく増加。
- 形態変化：ミクログリアは突起を伸ばし、過剰に分岐した「活性化形態（Hyper-ramified form）」へと変貌。
- hUC-MSCの効果：投与から35日後でも、MSCはこれら特定領域におけるミクログリアの数と活性化形態を有意に抑制し、炎症を「鎮火」させた。

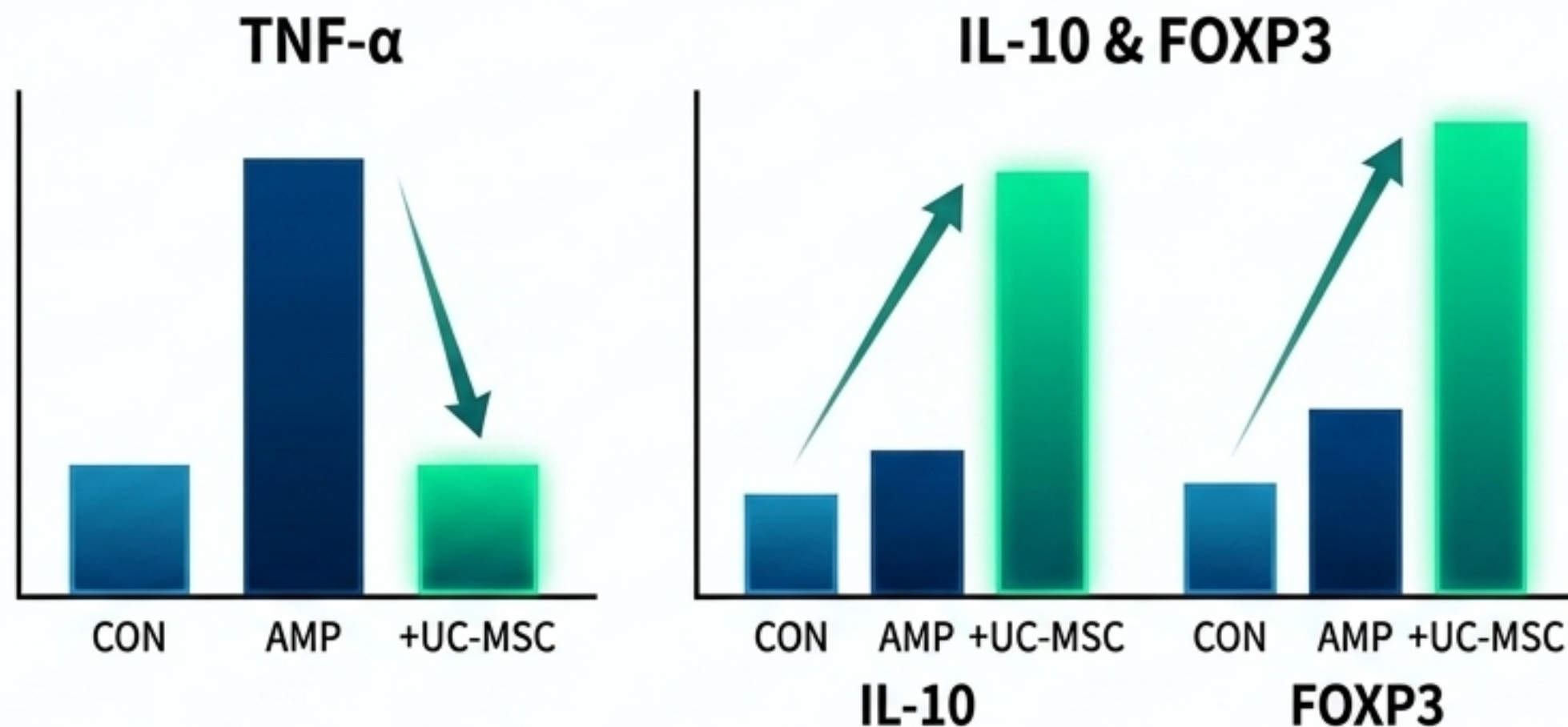
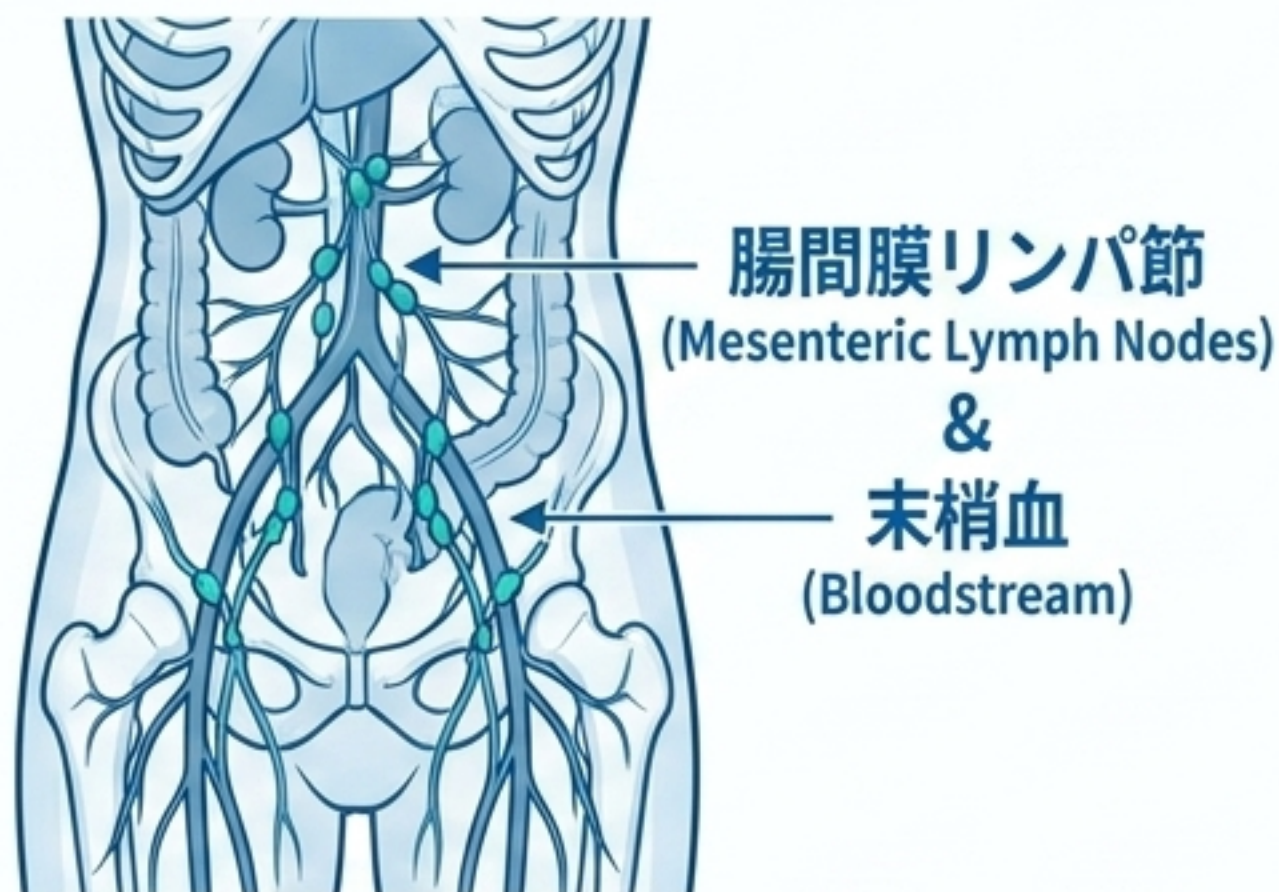
## ミクログリアの「トグルスイッチ」：神経毒性カスケードの遮断



活性化したミクログリアは、単なる炎症だけでなく、神経毒性物質を持続的に放出する工場となる。

- TNF- $\alpha$  / IL-1 $\beta$ の放出: さらなる炎症の増幅と神経伝達の障害。
- KMO (キヌレニン3-モノオキシゲナーゼ) の上昇: キヌレニン代謝を異常にシフトさせ、強力な神経毒であるキノリン酸 (Quinolinic acid) を蓄積させる。これが直接的な行動異常の引き金となる。
- MSCの介入: これら3つの病的マーカーのmRNA発現を脳内で一斉に抑制する。

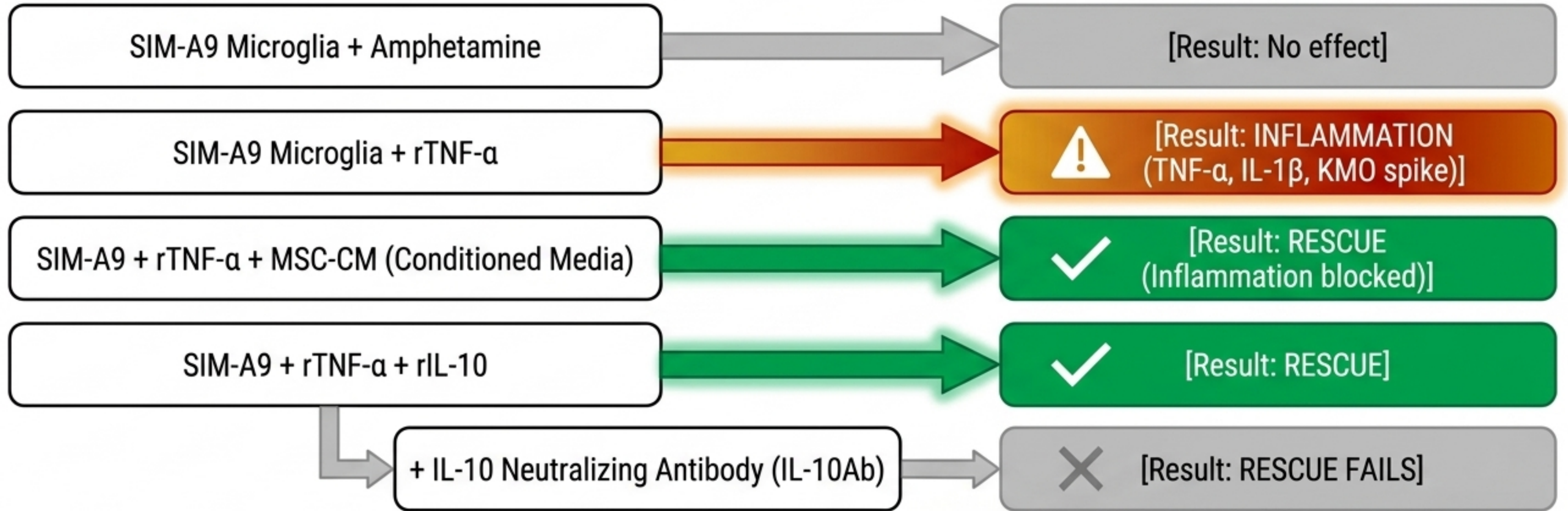
# 末梢系へのズームイン：リンパ節における「抗炎症記憶」の構築



- **血中TNF- $\alpha$ の劇的な低下:** 脳の炎症の根本原因である末梢のTNF- $\alpha$ レベルを正常化。
- **制御性T細胞 (Treg) の誘導:** リンパ節において、TregのマーカーであるFOXP3の発現が有意に上昇。
- **IL-10 (抗炎症サイトカイン) の産生:** Tregによって分泌されるIL-10のmRNAおよび血清レベルが持続的に増加。

**結論:** MSCは脳に直接作用するのではなく、末梢免疫系を「抗炎症モード」に再プログラミングする。

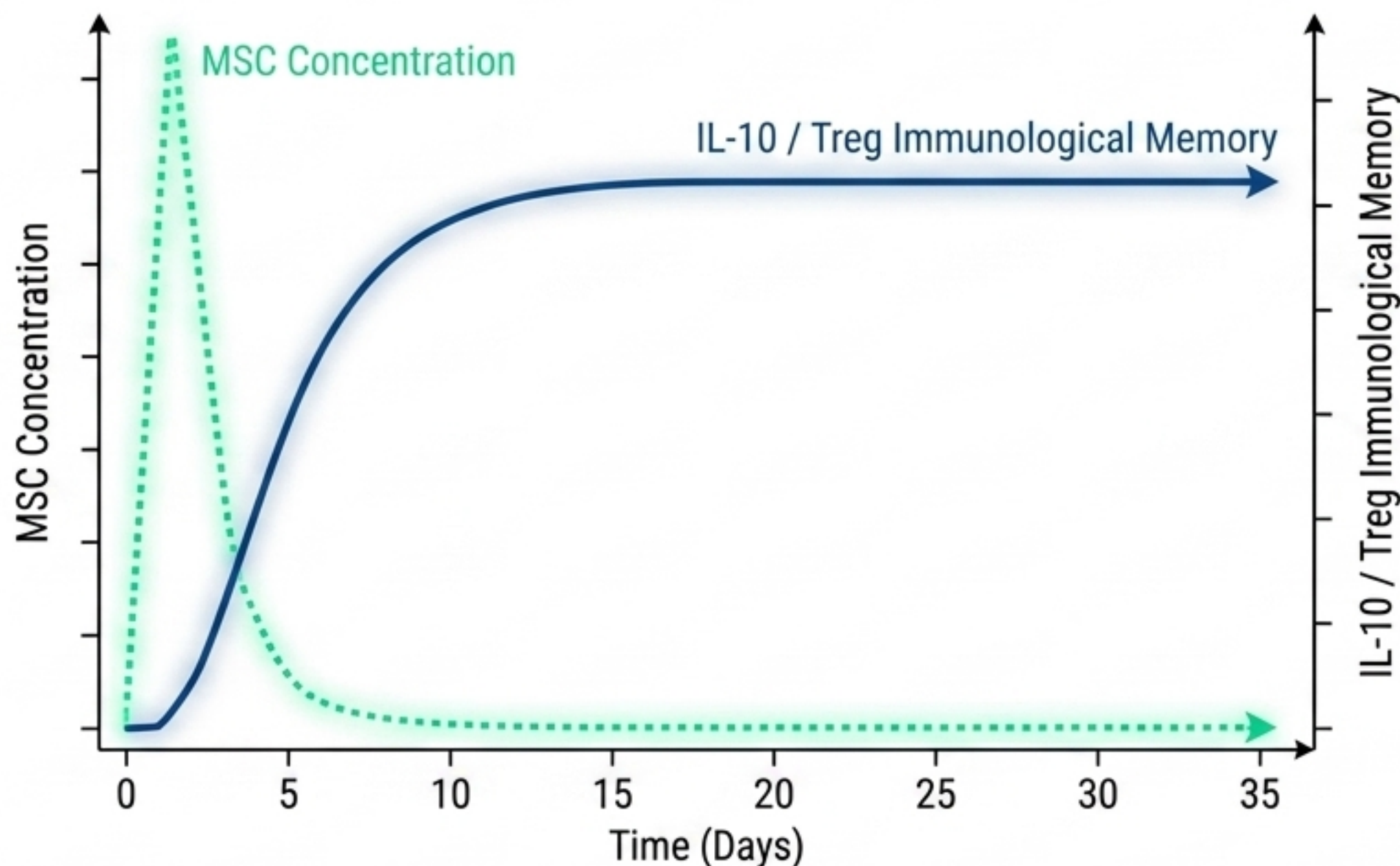
## in vitro 論理回路：炎症の引き金と、レスキューの証明



### Key Takeaway

- アンフェタミンは直接的な原因ではない。
- TNF- $\alpha$ こそがミクログリアを狂わせるトリガーである。
- MSCの分泌因子 (MSC-CM) および抗炎症サイトカイン (IL-10) が、この暴走を正確に停止させる「ブレーキ」であることが細胞レベルで完全に証明された。

# 薬物動態のパラドックス：消える幹細胞、残る治療効果



## パラドックス:

静脈内投与されたhUC-MSCは、中枢神経系（CNS）にはほとんど到達せず、体内からも短期間で消失する。にもかかわらず、行動障害の改善効果は長期間（35日以上）持続する。

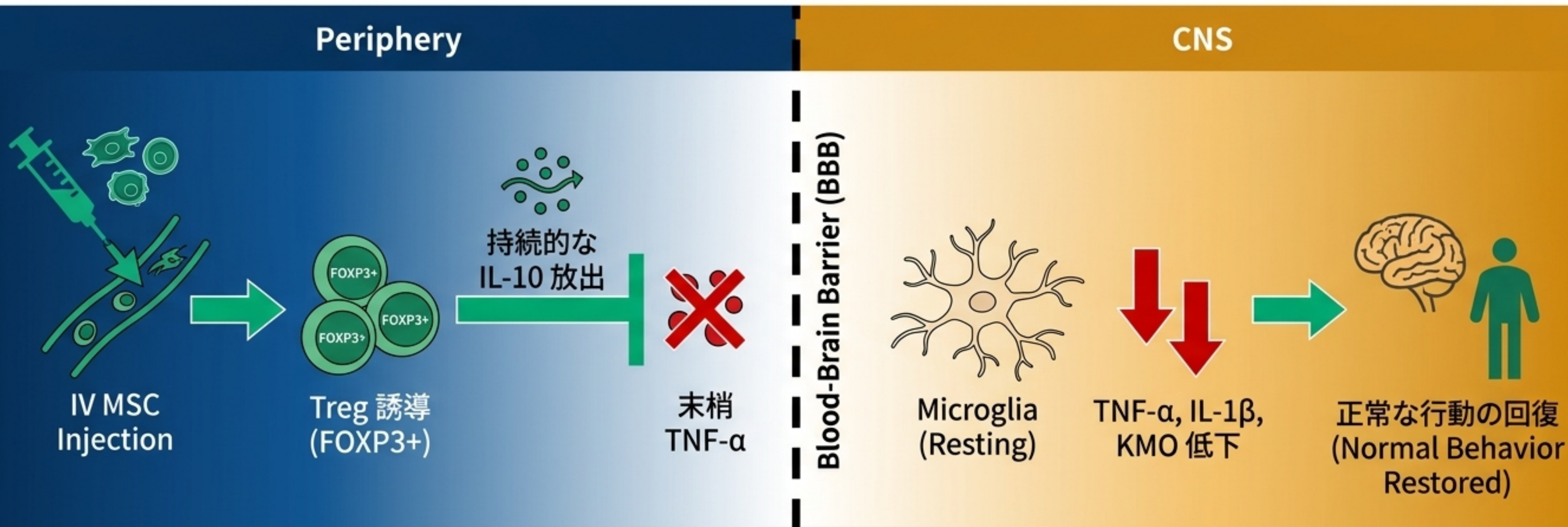
## メカニズムの解明 (The 'Aha' Moment):

MSC自身が長期間とどまって薬を出し続けるわけではない。MSCは一時的な「着火剤」として働き、末梢系に長寿命の制御性T細胞（Treg）を誘導する。

## 結論:

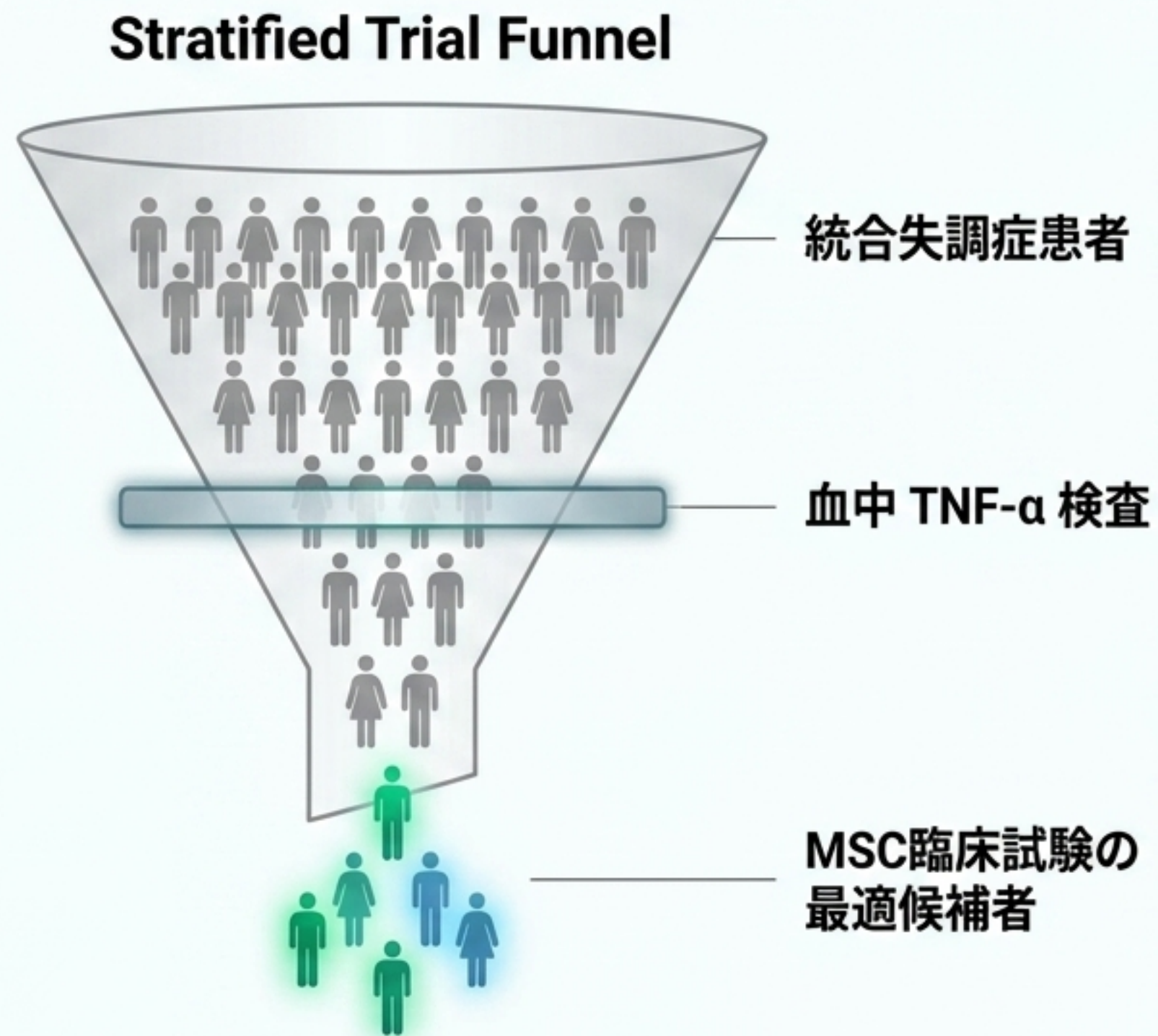
この自己増幅的な「免疫学的記憶（持続的なIL-10分泌）」こそが、神経炎症に対する長期的なブレーキとして機能している。

# The Immune-to-Brain Axis : 統合された治療メカニズムの全容



末梢から中枢へ。単回の幹細胞投与が、生体内の免疫ネットワーク全体を書き換え、脳内の病的カスケードを根底から断ち切る。

# 臨床への応用：バイオマーカーによる層別化アプローチ



## 不均一な病態への最適化：

統合失調症は単一の疾患ではない。すべての患者にMSCが有効なわけではなく、被験者の選別が臨床試験成功の鍵となる。

## バイオマーカーとしてのTNF- $\alpha$ ：

末梢血中のTNF- $\alpha$ 高値を示す患者サブグループこそが、hUC-MSC治療の最適なターゲットである可能性が高い。

## 次なるステップ：

動物モデルで実証されたこの「免疫調整メカニズム」を基盤に、血中サイトカインプロファイルを活用した高精度の臨床試験（Enriched Clinical Trial）の設計が求められる。