日本学術会議主催学術フォーラム
「脳の健康（ブレインヘルス）と社会的レジリエンス
―S7 2026を契機とした精神・神経疾患の統合的理解、
AI・オミックス解析、精密医療への展開―」
令和8年10月18日（日） 日本学術会議講堂



精神・神経疾患と末梢を繋ぐ神経炎症



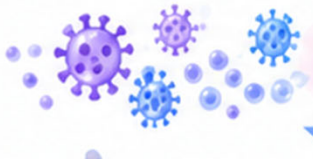
東京科学大学大学院医歯学総合研究科
薬理学分野　教授
日本学術会議 第26期第二部幹事・第27期第二部副部長
古屋敷 智之

炎症とメンタルヘルス不調の関連性（動物・臨床研究）

動物モデルからヒト研究まで一貫したエビデンス

1 動物研究：炎症は抑うつ様・疾患応答を誘導する

微生物・LPS・サイトカイン



LPS

IL-1β
TNF-α
IL-6 など



疾病応答
(sickness response)



感染・炎症に伴う適応的行動変化

Dantzer R, Physiol Rev 2018

2 炎症刺激は抑うつ症状を誘発する

インターフェロンα治療（C型肝炎など）



- C型肝炎治療で用いるインターフェロンαにより、抑うつ症状や不安、疲労が増加
- 一部で治療中止に至る精神症状もみられる

炎症負荷試験（LPS・ワクチン）



- 健常人でも炎症刺激により気分の低下、不安、疲労が出現
- 短期処理や社会認知などの認知機能にも影響

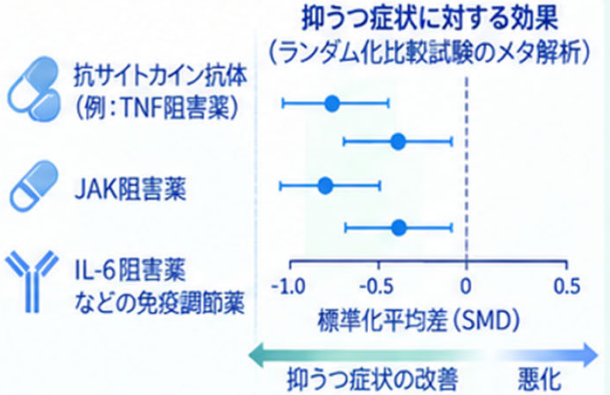
3 炎症性疾患では抑うつ症状が多い

関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、喘息などで抑うつ症状の頻度が上昇



- 炎症の強い患者ほど、疲労・意欲低下・抑うつが目立つことがある
- 身体疾患と精神症状をつなぐ共通基盤として炎症が注目される

4 抗炎症治療は抑うつ症状を改善しうる



- 免疫調節薬のランダム化比較試験メタ解析で、抑うつ症状の有意な改善が示されている
- 効果は炎症が強い集団例（CRP高値、炎症性サイトカイン高値）でより大きい可能性

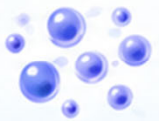
炎症刺激／末梢炎症



感染・LPS・ワクチン・自己免疫 など

→

サイトカイン・免疫活性化



IL-6・TNF-α・IL-1β など

→

脳回路・神経伝達の変化



セロトニン・ドーパミン・グルタミン酸 など

→

抑うつ・不安・疲労・快感低下



気分・意欲・認知・社会性への影響



動物研究と臨床研究は、炎症が一部のストレス関連精神疾患の病態に実質的に関与することを支持する

重要なのは「すべての患者」ではなく、「高炎症状態を示す患者群」を見極めることである



Dantzer R, Physiol Rev 2018; McDonald et al. Lancet 1987; Udina et al. Int J Neuropsychopharmacol 2016; Harrison et al. Biol Psychiatry 2009; Wittenberg et al. Mol Psychiatry 2020

うつ病など精神疾患における末梢・脳の炎症のエビデンス

血液バイオマーカー・免疫細胞・脳画像からの臨床知見

1 末梢血・免疫細胞の炎症エビデンス

うつ病をはじめ、複数のストレス関連精神疾患で、末梢の炎症性バイオマーカーの上昇や免疫細胞の変化が報告されている

うつ病（血液検査）



炎症性サイトカイン・急性期反応物

項目	うつ病における変化
CRP（急性期反応物）	↑
IL-6	↑
TNF-α	↑
IL-12	↑
IFNγ	↑
IL-17A	↑

メタ解析によるCRP高値の割合（うつ病患者）

CRP > 3 mg/L：約 27%

CRP > 1 mg/L：約 58%

免疫細胞・遺伝子発現

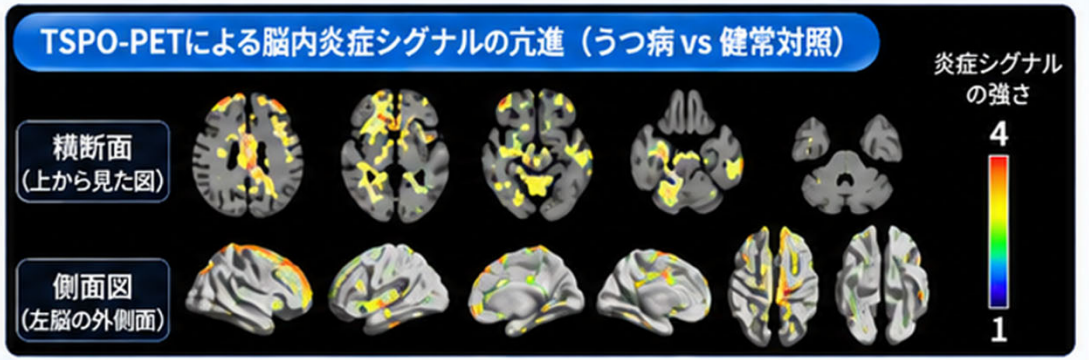
- 単球・マクロファージ関連炎症遺伝子の亢進
- T細胞の炎症関連遺伝子発現の上昇
- 高炎症サブタイプの存在（一部の患者で顕著）

他の精神疾患での知見

- **PTSD**：CRP・IL-6上昇、免疫活性化の報告
- **不安症**：一部で炎症関連分子の上昇が報告
- **双極症・統合失調症**：炎症サブタイプの可能性が示唆

2 脳内炎症の画像エビデンス

うつ病での知見が最も多く、TSPO-PETにより脳内の炎症シグナルの亢進が報告されている



主に関与が示唆される脳領域

前頭前野　前帯状皮質　島皮質　海馬　視床 など

他の精神疾患での知見

- PTSDなどでも神経炎症の関与が示唆される
- ただし 画像エビデンスは疾患間で不均一

- 一部の研究で、うつ病エピソード時のTSPOシグナル上昇が報告
- 患者間のばらつきがあり、疾患横断的な理解と患者層別化が重要

3 統合的な病態モデル

末梢から脳への炎症シグナル伝達を介して、気分・意欲・認知機能の変化につながる可能性

末梢炎症（うつ病・PTSDなど）



- CRP
- IL-6
- TNF-α など

サイトカイン・免疫活性化

- 単球・マクロファージの活性化
- 炎症性シグナルの放出

脳内炎症／グリア活性化



- ミクログリアの活性化
- 前頭前野・海馬・視床 など

気分・意欲・認知の変化



- 抑うつ気分
- 不安・恐怖
- 意欲低下
- 認知機能の変化

関連が示唆される疾患　うつ病・PTSD・不安症の一部（ほかの精神疾患でも関与の可能性）

末梢と脳の両面から、炎症がうつ病・PTSDなど一部のストレス関連精神疾患の病態に関与する可能性が支持される

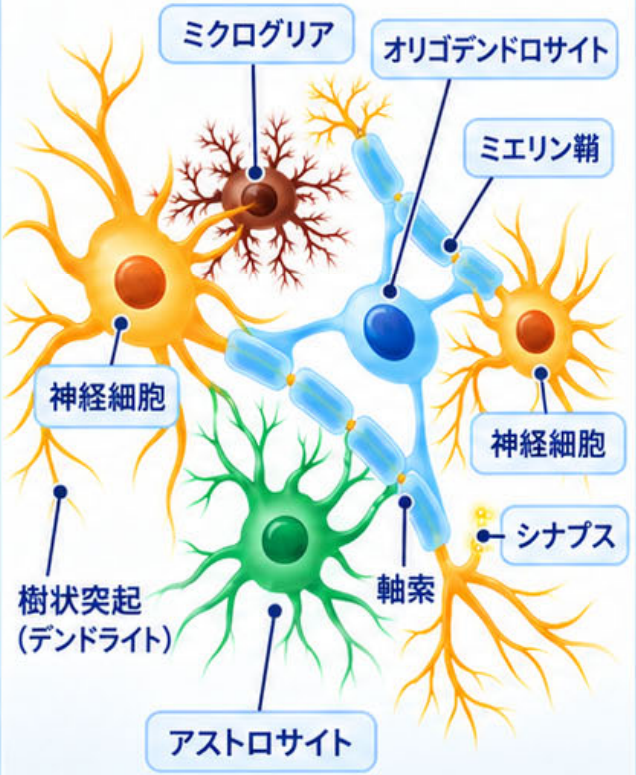
炎症所見はすべての患者で一様ではなく、患者層別化が重要である

Haapakoski et al. 2015; Osimo et al., 2019; Syed et al., 2018; Setiawan et al., 2015; Richards et al., 2018; Passos et al., 2015

脳機能と神経炎症を担う細胞・組織

神経細胞とグリア細胞のネットワーク

神経細胞とグリア細胞が相互に作用し、脳の機能維持と炎症応答に関わる



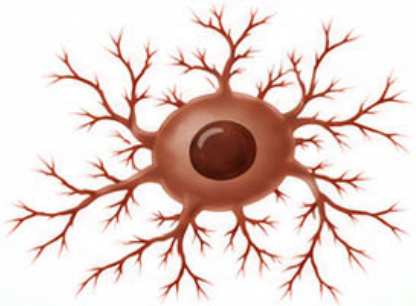
神経炎症に関わる主な細胞・組織

脳固有の免疫細胞と血管系、末梢の免疫細胞が協調して脳の炎症応答に関与する

ミクログリア

脳に常駐するマクロファージ

- 胎児の卵黄嚢から発生し、脳に常駐するマクロファージ
- 末梢からの単球とは異なる起源と性質をもつ
- 脳の恒常性維持と炎症応答に中心的な役割を担う



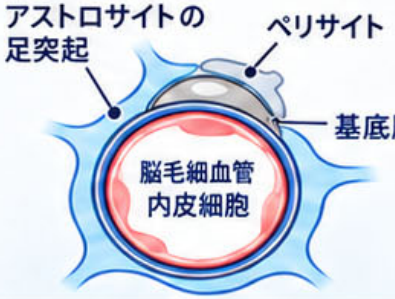
ミクログリア

脳内の免疫監視と炎症応答の中心的役割

血液脳関門(BBB)

血液と脳を隔てるバリアー

- 血管を流れる血液と脳の組織を隔てるバリアー
- 脳毛細血管内皮細胞の密着結合により高度に制御された透過性をもつ
- 炎症時にはバリアー機能が変化し、末梢免疫細胞の脳内への遊走に関与する

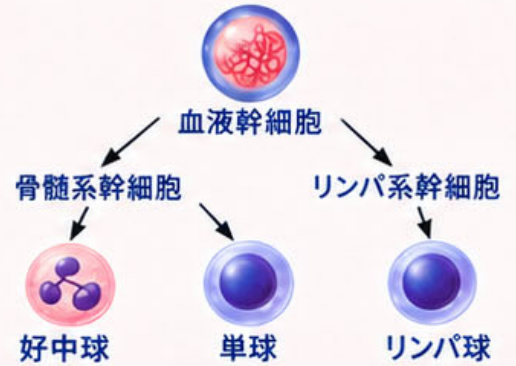


血液と脳を隔てて、脳の恒常性を維持

好中球・単球

末梢から遊走する免疫細胞

- 骨髄で血液幹細胞から分化し、血液中を循環する
- 単球は脳の血管周囲マクロファージに分化する
- 炎症時に血液脳関門を越えて脳内に遊走し、神経炎症に関与する



末梢免疫細胞の遊走が脳の炎症を増幅・調節する

神経細胞・グリア細胞・血管系・末梢免疫細胞の相互作用が脳機能と神経炎症を規定する

Kettenmann et al. Neuron 2013; 医科学辞典「血液脳関門」; がん情報サイト 医療イノベーション推進センター

反復社会的敗北ストレスモデルによる精神疾患研究

実験パラダイム

攻撃性の高い先行飼育マウスに
実験対象マウスを繰り返し遭遇させ、
社会的敗北ストレスを負荷する。
その後、行動解析を行う。

先行飼育マウス
（攻撃性の高い白色マウス）



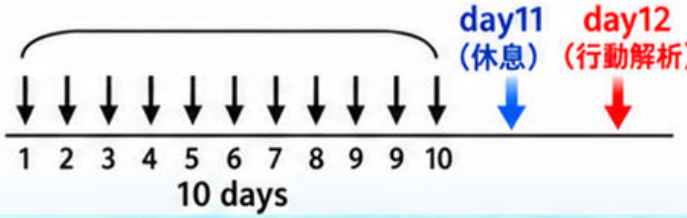
実験対象マウスを
攻撃する（居住マウス）

実験対象マウス
（黒色マウス、
社会的敗北を経験）



繰り返し敗北を経験
（攻撃を受ける）

社会的敗北ストレス（10日間の反復曝露）



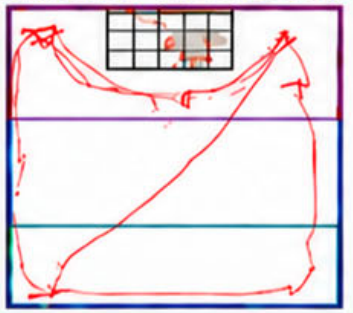
社会性行動テストの結果

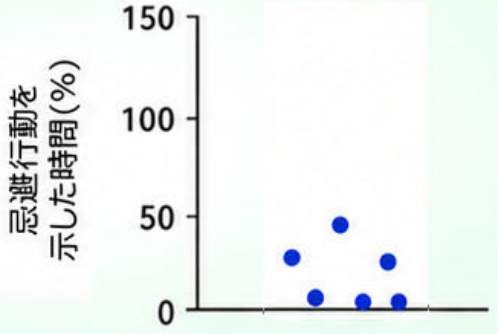
社会性行動テストにおける行動軌跡と相互作用時間の解析

対照群（ストレスなし）

社会性相互作用が保たれている

実験対象マウスの行動軌跡



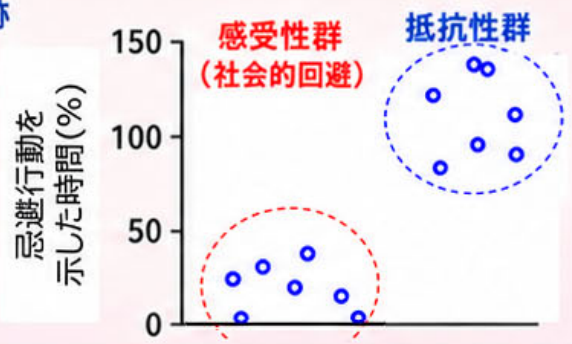


ストレス群（社会的敗北ストレス）

ストレス後の個体は
感受性群と抵抗性群に分かれる

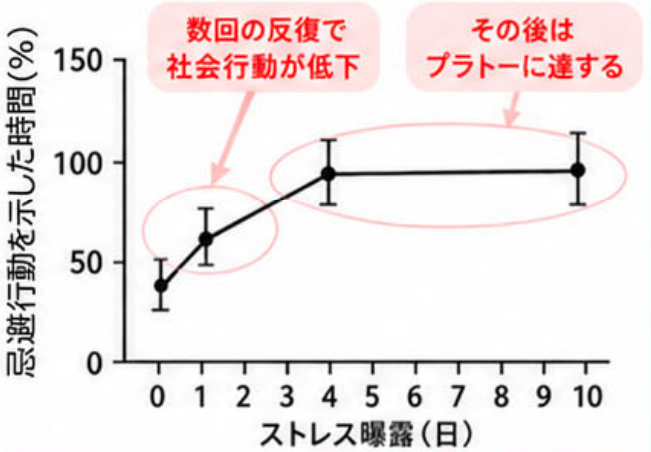
実験対象マウスの行動軌跡





うつ様行動の誘導には ストレスの反復が必要

反復した社会的敗北ストレスにより、
社会行動の低下に加えて、不安様行動や
認知機能障害が生じる。これらの行動変化
にはストレスの反復が重要であり、数回の
経験でプラトーに達する。



反復社会的敗北ストレスによる主な行動表現型

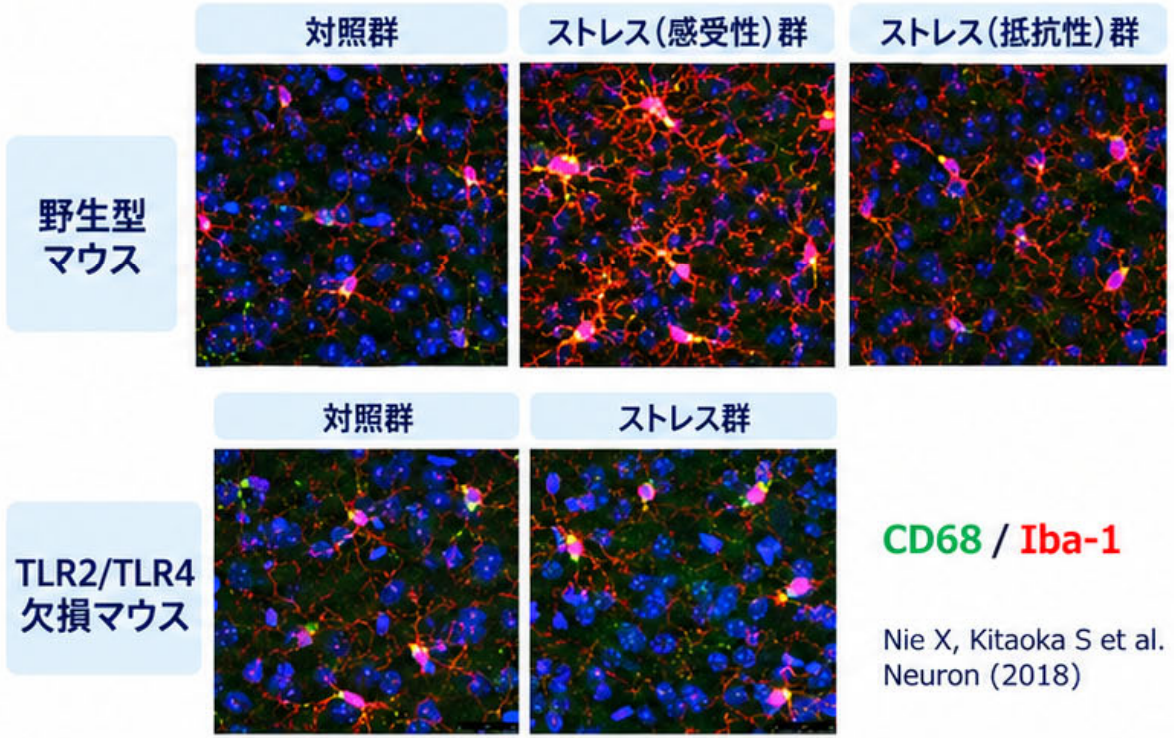
- 社会行動の低下（社会的回避、うつ様行動）
- 不安様行動の増強（不安様行動）
- 認知機能障害（記憶・学習機能の低下）

➡ 反復ストレスにより行動変容が生じ、個体は感受性群と抵抗性群に層別化される。
主な表現型には社会行動の低下、不安様行動、認知機能障害が含まれる。

慢性ストレスによるミクログリア活性化と神経炎症反応

実験的所見

野生型マウスでは、慢性社会ストレスにより感受性群で
前頭前皮質ミクログリアの活性化が増強するが、
TLR2/TLR4欠損マウスではこの活性化が抑制される。

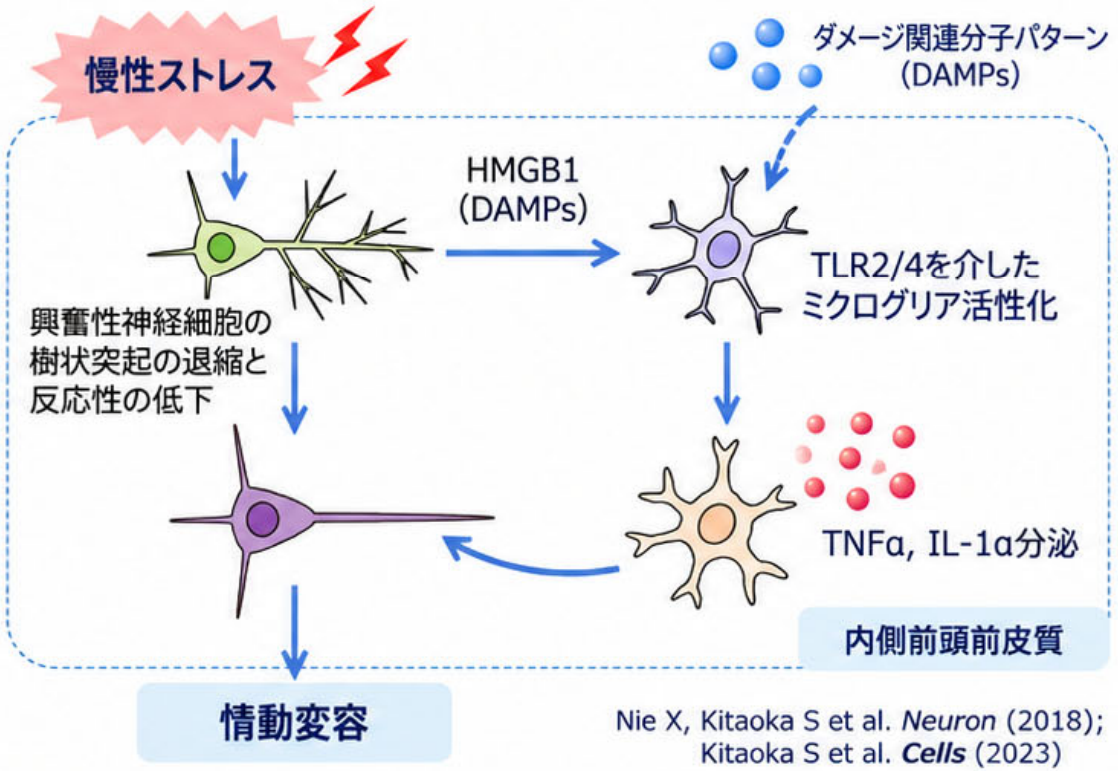


Nie X, Kitaoka S et al.
Neuron (2018)

実験的所見
が示す
メカニズム

想定機序

慢性ストレスにより放出されるDAMPs (HMGB1など) が
TLR2/4を介してミクログリアを活性化し、炎症性サイトカイン産生を介して
前頭前皮質の神経回路機能の変化と情動変容に関与する。



Nie X, Kitaoka S et al. *Neuron* (2018);
Kitaoka S et al. ***Cells*** (2023)

慢性ストレスは前頭前皮質でTLR2/4依存的なミクログリア活性化と炎症反応を誘導し、情動変容に関与する

精神・身体疾患の併存と末梢免疫の変化

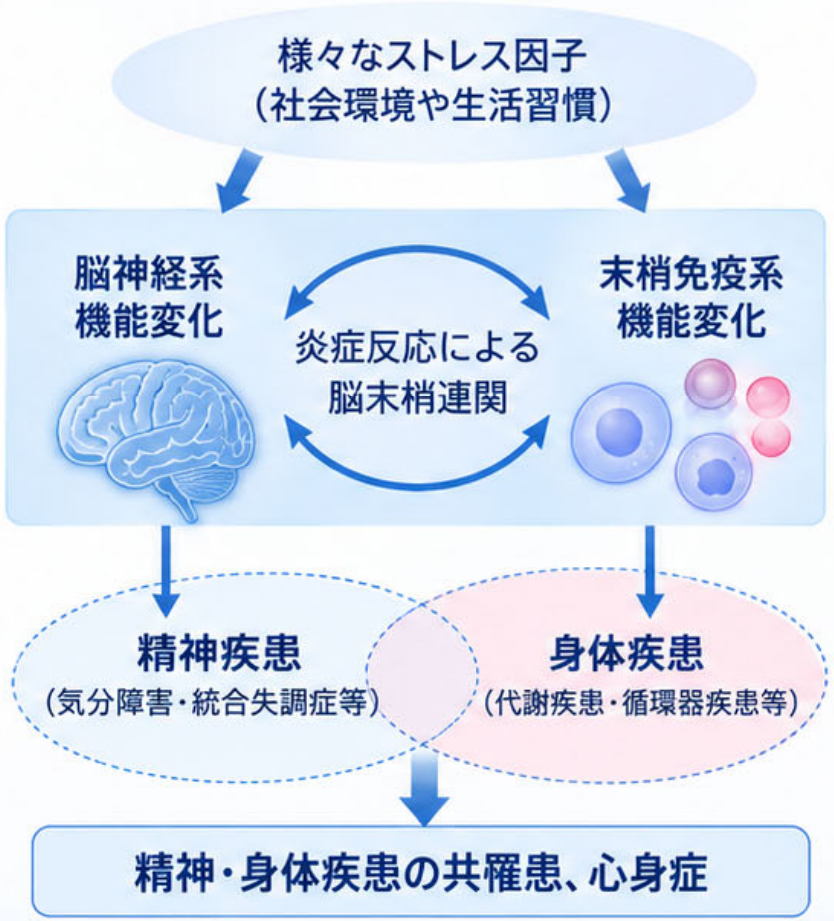
うつ病と他の精神疾患の併存

疾患	オッズ比
強迫性障害	Up to 37.5
統合失調症	7.0
心的外傷後ストレス障害 (PTSD)	6.7
注意欠陥・多動性障害 (ADHD)	4.5
薬物依存症	4.3
全般性不安障害	3.4

うつ病と器質的疾患の併存

疾患	オッズ比
アルツハイマー病	5.0
糖尿病	1.6
心血管障害	1.30
高血圧	1.22
悪性腫瘍	1.15

ストレス・炎症を介した脳－末梢連関と精神・身体疾患の併存



うつ病患者における末梢血の血液細胞の変化



単球の増加



好中球の増加



赤血球数の減少
平均赤血球容積の減少



Th17細胞の増加
制御性T細胞の減少

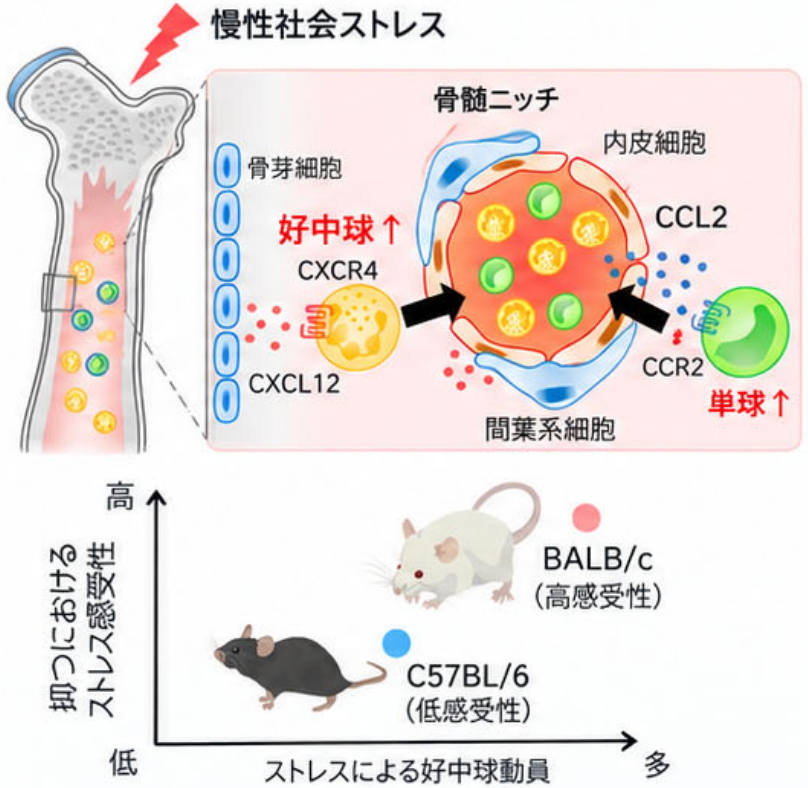
Lynall M-E et al. Biol Psychiatry 88, 185-196 (2020)
Poletti S et al. Brain Behav Immun 61, 317-325 (2017)
Vulser H et al. Acta Psychiatr Scand 134, 150-160 (2016)

うつ病は脳だけでなく全身性の炎症・免疫変化を伴い、精神疾患と身体疾患の併存を考える視点が重要である

慢性ストレスによる骨髄系細胞動員と炎症収束の変調

1 慢性社会ストレスによる骨髄からの好中球動員とストレス感受性との関連

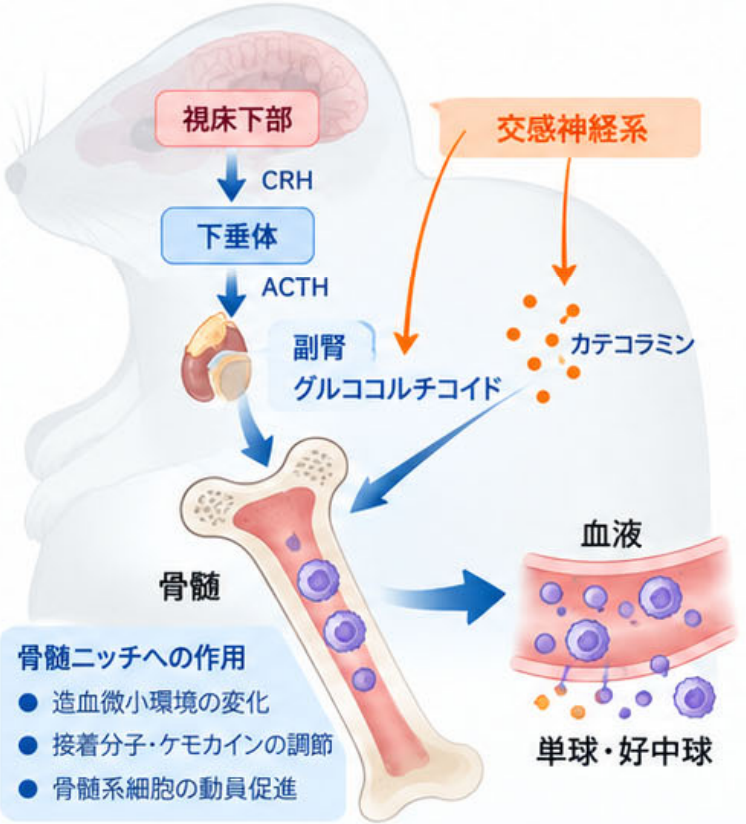
- 慢性社会ストレスは骨髄ニッチの環境を変化させ、CXCL12–CXCR4/CCL2–CCR2を介して好中球・単球の動員を促進する
- 慢性的な好中球動員はストレス感受性（うつ様行動）と相関する
- ストレス感受性の高いBALB/cマウスでは、好中球の増加が顕著



Ishikawa Y. et al. ***Br J Pharmacol*** (2021)

2 交感神経系と視床下部-下垂体-副腎系による骨髄系細胞動員の促進

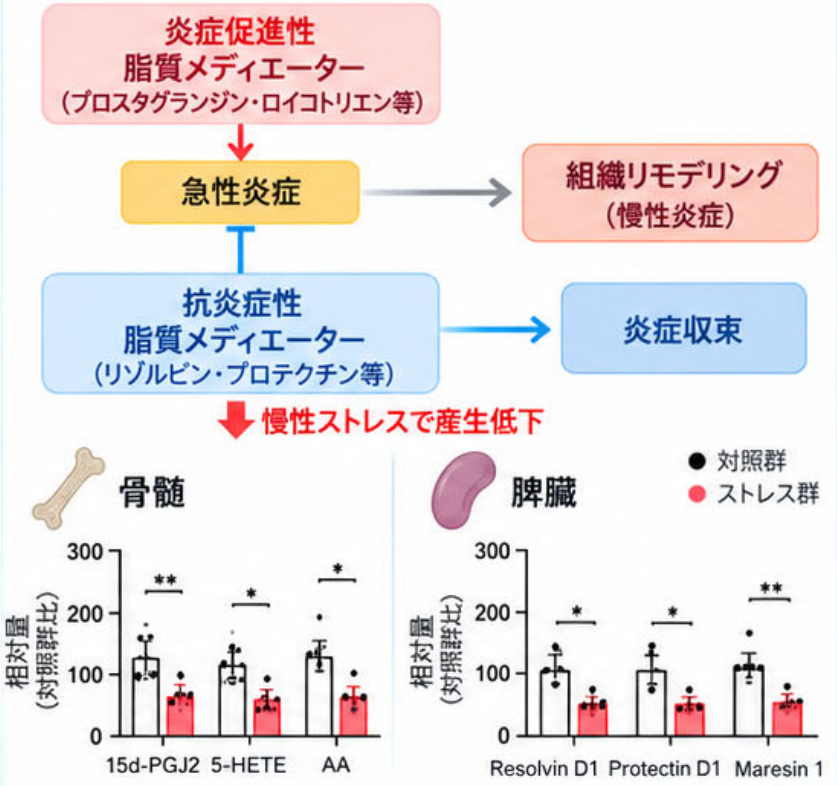
- 慢性ストレスは交感神経系の活性化とHPA軸の亢進を介して、骨髄からの単球・好中球動員を促進する
- カテコラミンとグルココルチコイドが骨髄ニッチに作用し、骨髄系細胞の動員を誘導する



Biltz RG et al. **Nat Immunol** (2022)

3 急性・慢性ストレスによる抗炎症性脂質メディエーターの産生抑制

- ストレスは骨髄や脾臓における抗炎症性脂質メディエーター（リゾルビン・プロテクチン等）の産生を抑制する
- その結果、炎症収束が遅延し、慢性炎症や組織リモデリングにつながる



Horikawa I. et al. ***J Pharmacol Sci*** (2024)

慢性ストレスは骨髄系細胞動員と炎症収束機構の両面に影響し、全身性炎症を遷延化させうる

慢性ストレスによる脳機能変容を促す脳・末梢の炎症・代謝機序

生じる病態・アウトカム

精神疾患
（気分障害など）

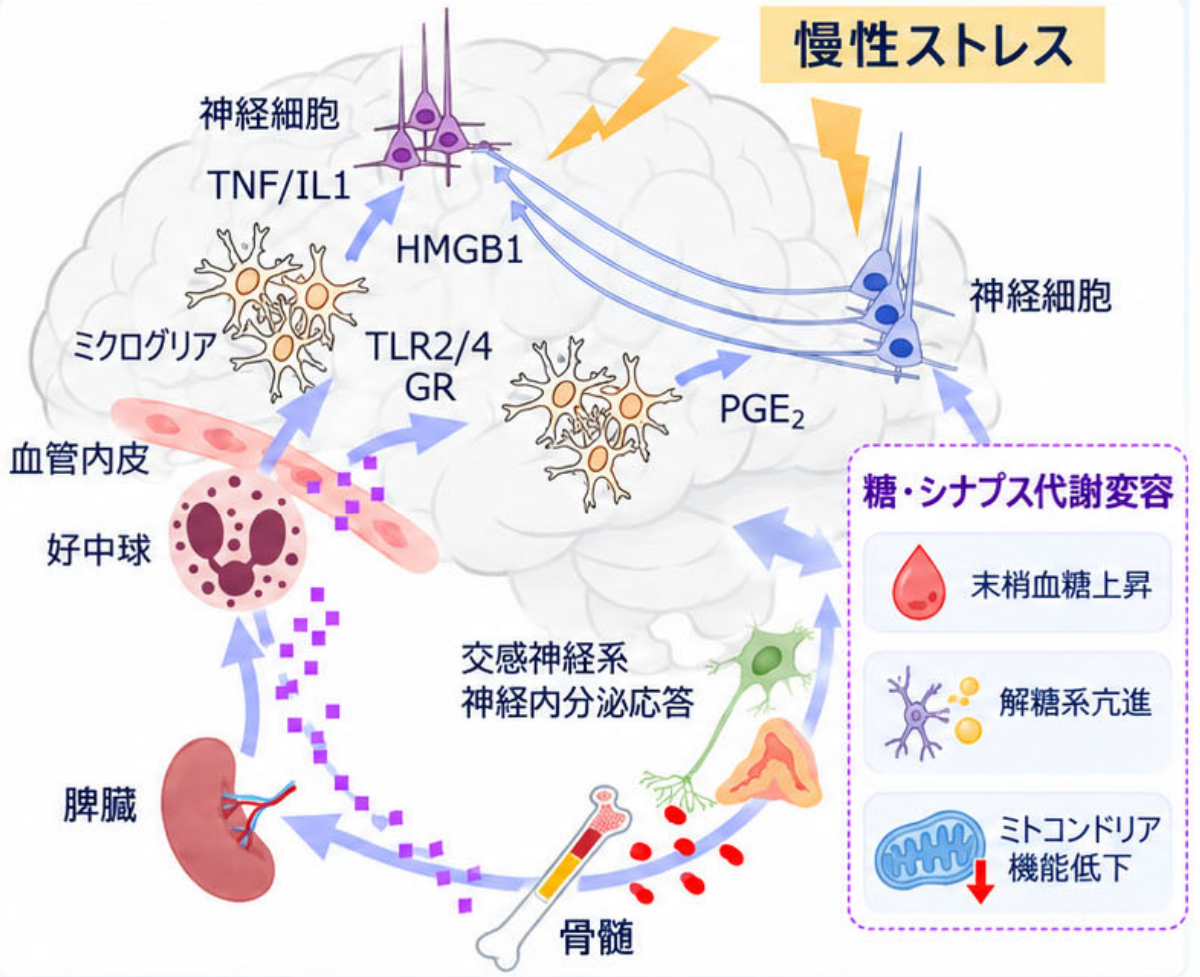
精神疾患と身体疾患の共罹患・心身症

身体疾患
（循環器疾患、代謝疾患、消化器疾患等）

主なメカニズム

1. 脳内炎症による前頭前皮質の神経細胞変性とドパミン応答抑制
2. 全身性の炎症による多臓器機能不全（白血球動員と活性化）
3. 白血球の脳浸潤と血液脳関門の破綻
4. 末梢血糖応答の変化とシナプス代謝変容（血糖上昇、解糖系亢進、ミトコンドリア機能低下）

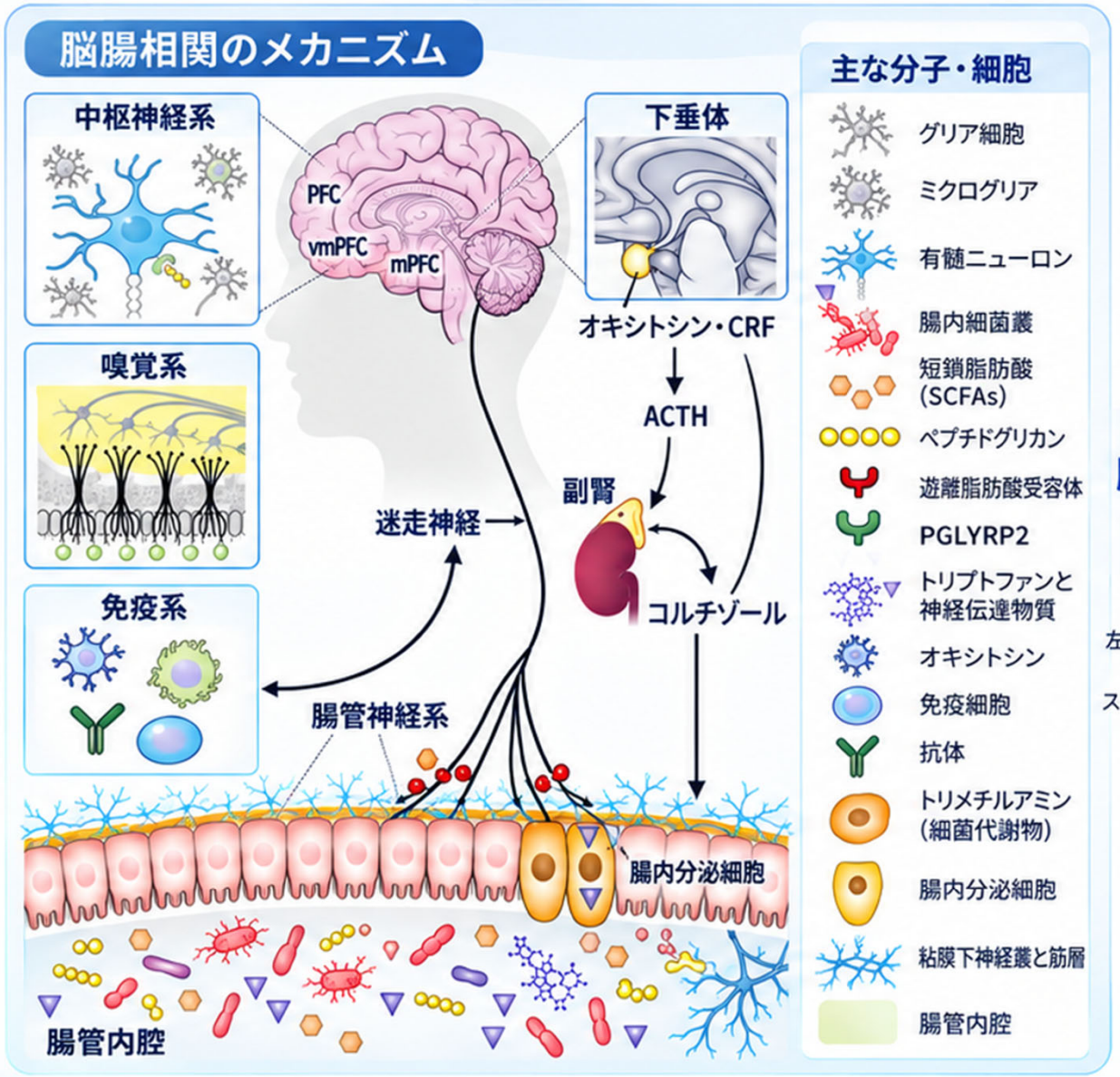
脳・末梢の炎症応答と糖・シナプス代謝変容の統合的シェーマ



慢性ストレスは脳・末梢の炎症応答に加え、末梢の血糖応答とシナプス代謝変容を介して、精神疾患・身体疾患・その共罹患を促進する

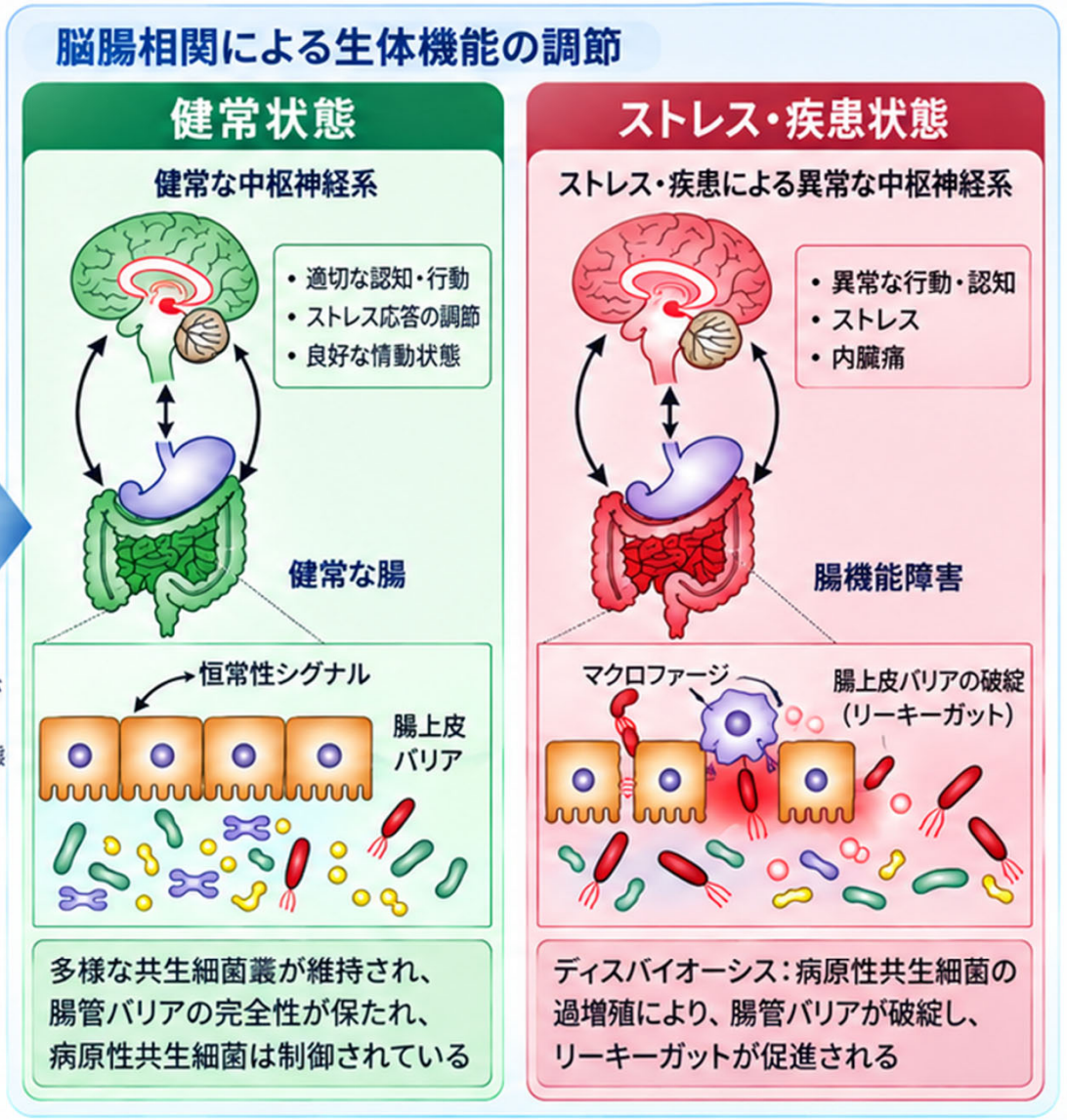
ストレス・精神疾患における脳腸相関の役割

中枢神経系・免疫系・腸内細菌叢の相互作用が心身の健康を維持する



脳腸相関の破綻

左のメカニズムが健康状態とストレス・疾患状態を規定する



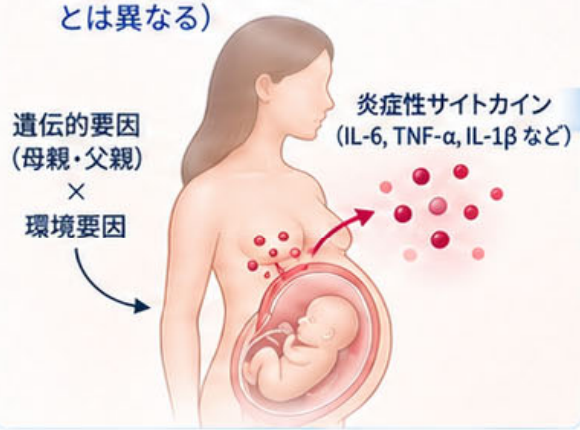
Sherwin E et al., Science 366, eaar2016 (2019); Borre Y et al. Trends Mol Med 20, 509-518 (2014)

妊娠期の免疫活性化が神経回路発達と生涯のストレス感受性に影響する

妊娠期の免疫環境とその後のストレス経験が相互作用し、精神疾患のリスクに関与する

妊娠期：母体感染・免疫活性化(MIA)

- ウイルス・細菌感染、炎症、栄養不足、心理的ストレスなどにより母体の免疫系が活性化
- 炎症性サイトカインなどが胎児の脳発達に影響（胎児への直接感染とは異なる）



発達期：ミクログリアの機能変調・シナプス／神経回路形成の変化

- MIAによりミクログリアの機能変調（発達時期・脳領域・条件により機能低下または反応性亢進）
- シナプス形成・神経回路の発達に影響し、脳のストレス応答性が変化



思春期：追加の社会的ストレス（第2の負荷）

- いじめ・社会的敗北ストレスなどの心理社会的ストレスが脳の免疫応答を再活性化
- MIAによる脳の脆弱性と相互作用し、行動・認知の異常を増強



成人期・高齢期：認知・情動・行動の異常（精神疾患リスクの上昇）

- 社会性の低下、不安様行動、認知機能の障害など
- うつ病、統合失調症、自閉スペクトラム症、アルツハイマー病・パーキンソン病などの精神・神経疾患のリスクと関連（ヒトでの確定因異ではなく、リスク・関連）



社会性の低下
不安様行動
認知機能の障害
情動の異常

→ 精神・神経疾患のリスク・関連

妊娠期 → 周産期（出生前後） → 幼児期（乳幼児期） → 思春期 → 成人期 → 高齢期 → ライフコース

負の生活環境・ストレスの累積
（感染・栄養不足・逆境体験・社会的ストレスなど）

正の生活環境・保護因子
（良好な療育環境・社会的支援・豊かな生活経験など）

生涯にわたる多様な環境要因の曝露

主なエビデンス ①（MIAによる脳の発達期変化）

- MIA後の仔マウスではミクログリア反応性の持続的低下と線条体回路の機能変化
  Hayes et al., Nature 610, 327–334 (2022)
- 前頭前皮質のミクログリア・シナプス機能・社会行動に変化
  Ikezu et al., Mol Psychiatry 26, 1808–1831 (2021)

主なエビデンス ②（MIA×思春期ストレスの相互作用）

- 妊娠期MIA×思春期ストレス：脳免疫応答と成体行用異常の相互増強
  Giovanoli et al., Science 339, 1095–1099 (2013)
- MIA＋思春期反復社会的敗北ストレスで小脳ミクログリア、プルキンエ細胞、神経回路機能と認知に変化
  Hikosaka et al., Communications Biology 8, 296 (2025)

妊娠期の免疫環境とその後のストレス経験が相互作用し、発達する脳の脆弱性・レジリエンスを左右する可能性

Knuesel et al. Nat Rev Neurol 2014;
Hayes et al. 2022; Ikezu et al. 2021;
Giovanoli et al. 2013; Hikosaka et al. 2025