

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Exploring immunological and molecular mechanisms involved in obsessive-compulsive disorder with comorbid neurodevelopmental disorders

(神経発達症を伴う強迫症における免疫学的、分子生物学的機序解明を目的とした研究)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 高次神経制御系

神経精神医学 (指導教授 松永 寿人)

氏 名 櫻井 正彦

強迫症 (OCD) は、その生涯有病率が 2~3%とされ、平均発症年齢は 20 歳前後と若年発症であり、WHO により最も生活に支障をきたす 10 大疾患の一つとされ、患者の QOL に多大な影響を及ぼす疾患である。セロトニン再取り込み阻害薬などの抗うつ薬が OCD 治療に有効であるにもかかわらず、その発症機序は依然として不明で、60%以上の OCD 患者では、うつ病や不安症、神経発達症 (NDD) などのコモビデティ (comorbidity) が観察され、これらによって病像が影響され、より多様化、複雑化し、重症化している場合が少なくない。近年の研究では、特に自閉スペクトラム症、注意欠如多動症、チック症などの神経発達症 (NDD) を合併した OCD 患者において、免疫学的機序の関与が指摘されている。そこで本研究では、NDD を合併していない患者 (OCD 群) と比較して、NDD を合併している OCD 患者 (OCD+NDD 群) において免疫機能を中心に遺伝子変化の解析を行った。

当科に通院及び入院中で文書によるインフォームド・コンセントが取得できた 28 名の OCD 患者を対象とした。そのうち、NDD を合併している患者 (OCD+NDD) 14 名と NDD を合併していない患者 (OCD) 14 名を比較した。血液サンプルから RNA を抽出し、RNA Sequencing と Ingenuity Pathway Analysis を用いて網羅的な遺伝子解析を行った。また ELISA を用いて IL11 と IL17A の血漿中濃度を測定した。本研究は兵庫医科大学倫理審査委員会の承認を得て行った。RNA Sequencing の結果、OCD+NDD 群では OCD 群と比較して、有意に発現差のある 716 の遺伝子が同定され、うち免疫機能に関連する 47 の遺伝子が含まれていた。パスウェイ解析では、IL11 と IL17A が中心であり、IL11 は好中球産生に、IL17A は T 細胞の遊走とサイトカイン分泌に関連しており、これらの遺伝子間の複雑な相互作用が示された。抗炎症性サイトカインである IL11 の減少と炎症性サイトカインである IL17A の増加という、NDD を合併した OCD 患者において注目すべき免疫学的な変化が明らかとなった。これらは炎症の進行を示唆し、これが神経発達症の一因となっている可能性がある。NDD を合併した OCD における免疫学的機能障害は、治療標的となりうるが、さらなる免疫学的機序を中心とした研究が必要である。