

**【目的】** 免疫と精神疾患の関わりについては、以前より指摘されている。例えば、うつ病患者では血中の IL6 や Tnf $\alpha$  の上昇がメタ解析からも明らかとなっている。しかし、免疫と精神疾患の直接的な関わり、その機序については依然として明らかとなっていない。近年、末梢炎症が何らかの経路を経て、中枢へ炎症が波及されることが指摘されている。例えば、うつ病患者において、環境素因であるストレスが引き金となり、末梢炎症が惹起され、それが中枢神経に波及しうつ病が発症する可能性である。血液脳関門の一時的な破綻、血液脳関門を透過する物質による伝達など様々な仮説が提唱されているが、機序については不明である。我々は炎症性サイトカインであるインターロイキン 18 (IL18) の欠損下では海馬機能不全となり、うつ病様行動変化を呈することを発見した。また前頭前野において中枢神経細胞に IL18 が発現していることが明らかになっている。しかしながら、IL18 を含めたインフラマソームと末梢炎症が脳内炎症、精神疾患を発症する機序については明らかとなっていない。そこで本研究は、炎症の初期に反応するインフラマソームに着目し、インフラマソームを構成する IL18 に着目し、末梢炎症、及びストレス起因性による脳内炎症へ波及する機序の解明を目的とした。

**【方法】** 野生型、および IL18 欠損マウスの雄を使用し、以下の処置を行った。インフラマソームのストレスへの影響を見るために、これらのマウスに 6 時間の急性ストレス処置 (拘束処置) を付与し、18 時間後に行動学的変化、海馬におけるサイトカイン発現差、ミクログリア、アストロサイトの細胞数や形態などを観察した。さらにストレス負荷によるコルチコステロンの変化や海馬におけるグルココルチコイド受容体変化を観察した。

**【結果】** IL18 欠損マウスにおいて急性ストレス後、強制水泳試験、尾懸垂試験において、活動量の増加がみられ、不安様行動変化が観察された。IL18 欠損マウスにストレスを負荷した群では海馬において *IL1 $\beta$* 、*IL6*、*Tnfa* の発現の上昇が観察され、さらにミクログリアの増加、活性型への形態変化、アストロサイトの増加も観察された。これらの変化は野生型マウスでは観察されなかった。急性ストレス負荷にて、血清コルチコステロンの上昇を認めたが、IL18 欠損マウスは野生型に比べさらなる上昇を認めた。さらに IL18 欠損マウスでは、グルココルチコイド受容体のリン酸化が有意に上昇していた。

IL18 欠損マウスは、ストレス負荷で不安様行動変化が観察された。

