

## コロナ後遺症に抗うつ薬が効く？ 残留ウイルスによる腸の炎症と脳の間接関係を解明

10/20 ナショナルジオグラフィック

### 腸でのセロトニンの分泌が抑えられ、脳への情報伝達が阻害されている、研究

米バージニア州フェアファックスの自宅で休むイブ・エフロンさん。1年近くコロナ後遺症の症状に悩まされ、頻繁に休憩を取らなければならないという。彼女の場合、重度の疲労感、ブレインフォグ、不安感、抑うつなどの症状がある。(Carolyn Van Houten)

新型コロナウイルスに感染して完全に回復する人がいる一方で、なぜ一部の人は罹患後症状（いわゆる後遺症）が消えないのか。その理由はまだ明らかになっていないが、最新の研究がいくつかの興味深い手がかりを示している。

2023年10月16日付けで学術誌「Cell」に発表された研究は、腸にわずかに残っているウイルスが慢性的な炎症を引き起こし、セロトニンの分泌を抑制していることを示した。セロトニンは、腸と脳にあるニューロン（神経細胞）間の情報伝達に必要な神経伝達物質だ。

論文の著者らは、セロトニンが減少して腸から脳への情報伝達がうまくいかなくなり、脳に霧がかかったような状態の「ブレインフォグ」や記憶障害といった長期的な神経症状を引き起こすのではないかとしている。

### 腸と脳のつながり

脳と腸は、互いにコミュニケーションを取り合っている。実際、腸管神経系には5億個以上のニューロンがあり、第二の脳とも呼ばれている。

「ストレスを感じるとおなかが痛くなったり、下痢になったりするのはそのためです」と、千葉大学社会精神保健教育研究センターの橋本謙二教授は言う。

脳の神経のなかで最も長い迷走神経は、腸とつながり、セロトニンを使って、気分、消化、食欲、学習と記憶、免疫反応、心拍数など多くの生物学的・神経学的機能を伝達したり調節したりしていると、カナダのケベックシティにあるラバル大学の免疫学者エリック・ボワラル氏は説明する。

セロトニンは脳でも作られるが、約95%は腸で作られている。腸で作られたセロトニンは直接脳までは到達しないが、迷走神経を介して脳に影響を与えることはできる。

「以前から腸にウイルスが残ることはわかっていましたが、腸から脳に信号を送るメッセンジャーが特定されようとしているのは大変興味深いと思います」と、米カリフォルニア大学デービス校の微生物学者メラニー・ガロー氏は話す。

### 後遺症とセロトニン濃度の関連

コロナ後遺症を引き起こす仕組みについては、いくつかの可能性が挙げられている。たとえば、急性の感染症の後に免疫が異常に反応して、慢性的な炎症を引き起こすことがあると、米国立先進トランスレーショナル科学センターの上級データ顧問であるデビッド・サーナー氏は指摘する。

過去の研究では、最初の感染が治った後も新型コロナウイルスの断片が体内に残り、慢性炎症の発生、自己抗体の産生、組織の損傷、時には神経系の情報伝達の阻害などを引き起こすことが示されている。

また、過去の研究では、新型コロナ感染によってセロトニンの減少だけでなく、いくつかの代謝物の濃度が影響を受け、コロナ後遺症患者はその状態をずっと引きずったままで

いる場合があることも示されていた。

今回「Cell」に発表した研究で、米ペンシルベニア大学の微生物学者クリストファー・タイス氏は、これらの要因が全て絡み合っているのか、またどのように絡み合っているのかを調べることにした。

タイス氏の研究チームがまず、コロナ後遺症患者と健康なボランティアの血液サンプルを調べたところ、セロトニンの濃度に著しい違いがあったことが明らかになった。これによって、患者が完全に回復したのか、それともコロナ後遺症を発症したのかを言い当てることもできた。

さらに、タンパク質の材料となるアミノ酸の血中濃度にも違いが見られた。なかでも目立っていたのは、トリプトファンと呼ばれるアミノ酸が、コロナ後遺症患者では不足していたことだ。

セロトニンはトリプトファンから作られるが、人間の体はこのトリプトファンを作れないため、食事から摂取しなければならない。このことは、残留ウイルスによって引き起こされた慢性炎症が食物からのトリプトファンの吸収を抑制し、そのために血中セロトニンが減少したことを示唆している。

タイス氏のチームはさらに、一部のコロナ後遺症患者の便に、回復後何カ月たっても微量の新型コロナウイルスの断片が検出されることも確認した。こうした残留ウイルスが免疫系を刺激して、ウイルスと戦うインターフェロンというタンパク質を放出させる。その放出が長期間続くと慢性炎症が起こることが、マウスによる実験とコロナ後遺症患者の研究で示されている。

そこでマウスのインターフェロンをブロックすると、セロトニンの濃度は高いままだった。研究者たちは、餌からのトリプトファンの吸収が少ないことが、ウイルスに感染したマウスのセロトニンが少なくなる原因であったことを確認した。

「セロトニンの減少は、迷走神経に影響を与えます」と、タイス氏は説明する。マウスは、ウイルスに感染したことでセロトニンが減少し、迷走神経のシグナル伝達が阻害された結果、新しいものと見慣れたものとを区別するテストをクリアできなくなっていた。これは、人間のコロナ後遺症患者がよく経験するブレインフォグのような神経症状に似ている。

抗うつ薬として一般的に処方されている「選択的セロトニン再取り込み阻害薬」(SSRI) は、脳のセロトニンを増やし、気分を明るくさせる効果がある。今回、SSRI の一つであるフルオキセチンを感染マウスに与えたところ、テストの成績が向上した。トリプトファンを餌に加えることも効果的だった。

### SSRI はコロナ後遺症に有効なのか？

今回の研究では、マウスでの実験により、SSRI がコロナ後遺症の治療または予防に有効である可能性が示唆された。

査読前の論文を投稿するサーバー「medRxiv」で2023年2月10日に公開された論文によると、感染前からSSRIを投与されていた新型コロナ患者は後遺症を発症するリスクが25%低かったという。

「新型コロナウイルス感染症と診断される前からSSRIを使用している患者は、後遺症のリスクが減少するかもしれません」と、米国立衛生研究所(NIH)の全米新型コロナウイ

ルス感染症コホート共同研究 (N3C) の一環としてこの研究を率いた計算生物学者のハイテム・シドキー氏は話す。

しかし、SSRI でコロナ後遺症が治るかどうかはまだわからないと、N3C の共同研究者でもあるサーナー氏は言う。

セロトニンを増やす薬のうち、どれをどのくらいの量投与すればコロナ後遺症治療に効果があるのかについては、さらに研究を重ねる必要がある。SSRI のなかでも、うつ病や強迫性障害などに処方されるフルボキサミンは、コロナ後遺症の予防には有効性が認められなかったが、より多い投与量では新型コロナの重症化を防ぐことができたという研究もある。

米ミネソタ大学の内科医であるキャロライン・ブラマンテ氏は、フルボキサミンを 50 ミリグラムずつ 1 日 2 回、過体重や肥満の新型コロナ急性期の患者に投与したところ、重症化や死亡を防ぐ効果は見られなかったと、2022 年 8 月に医学誌「New England Journal of Medicine (NEJM)」で報告している。また、その後 10 カ月間の追跡調査をした結果、コロナ後遺症の予防効果は見られなかったと、2023 年 6 月 8 日付けで医学誌「The Lancet Infectious Diseases」に発表された論文で報告している。

しかし、フルボキサミンを 100 ミリグラムずつ 1 日 2 回または 3 回投与した過去の研究では、新型コロナの重症化を防ぐ効果が見られたと NEJM の論文では指摘している。「とはいえ、この薬の量を増やすのは難しいです」とブラマンテ氏は付け加える。

専門家は、コロナ後遺症を治そうとして患者が独断で抗うつ薬を使用しないよう警告している。脳のセロトニンが増えすぎると、まれにてんかんの発作や不整脈、意識障害などの深刻な症状を伴うセロトニン症候群を引き起こすことがある。

「私たちはこれから、コロナ後遺症の予防と治療の両方を実現できる方法を何通りか知る必要があります」とブラマンテ氏は話す。「ただし、患者は必ず医師に相談し、データに裏付けられた治療を受けてください」