

現代型抑うつ症候群とひきこもりを中心としたうつ病のフローサイトメトリー解析：うつ病のサブタイプと免疫細胞分布の関連を探る

松尾，敬太郎

<https://hdl.handle.net/2324/7363663>

出版情報：Kyushu University, 2024, 博士（医学），課程博士
バージョン：
権利関係：



現代型抑うつ症候群とひきこもりを中心としたうつ病のフローサイトメ
トリー解析：うつ病のサブタイプと免疫細胞分布の関連を探る

松尾 敬太郎

所属

九州大学大学院医学系学府精神病態医学分野

目次

0. 要旨	4
1. 緒言.....	6
2. 材料と方法	8
2.1. 研究対象	8
2.2. 心理測定	9
2.3. 血液の調製.....	11
2.4. フローサイトメトリー	11
2.5. 統計解析	12
3. 結果	12
3.1. うつ病群と対象群の特徴.....	12
3.2. MDD 群と HC 群との免疫細胞分布の比較.....	12
3.3. MDD 群におけるうつ病の表現型と免疫細胞の特徴との相関分析	13
4. 考察	15
4.1. うつ病群と対象群と比較、抗うつ薬の使用を除外する意義.....	15
4.2. 現代型抑うつ症候群の傾向（Modern-Type Depression Trait Scale : TACS-22）と免疫細胞の相関.....	16

4.3. ひきこもりの傾向（Hikikomori Questionnaire : HQ-25）と免疫細胞の相関	16
4.4. 逆境的小児期体験（Child Abuse and Trauma Scale : CATS）と免疫細胞の相関	17
4.5. 本研究の新規性とミクログリア仮説との関連.....	18
4.6. 本研究の限界	18
4.7. 本研究の意義と今後の発展性	19
5. 図表及び説明.....	20
6. 引用文献	28
7. 付録	33

0. 要旨

目的, うつ病にはさまざまサブタイプに分類される。「現代型抑うつ症候群 (Modern-Type Depression : MTD)」は、病的なひきこもりへの入り口といえる病態である。「逆境的小児期体験 (Adverse Childhood Experiences : ACEs)」もうつ病の重要な病因である。近年、免疫の不均衡がうつ病の生物学的基盤として提唱されている。そこで我々は、末梢免疫細胞の分布がうつ病のサブタイプに関与している可能性があるかと仮定した。

方法, 大うつ病性障害 (Major Depressive disorders : MDD) 患者 21 名と健常対照者 24 名を対象とした。採血から得られた末梢血単核球 (PBMC) の表面抗原をフローサイトメトリーで調べた。さらに、心理評価として、うつ病の評価尺度を Patient Health Questionnaire (PHQ-9)、Beck Depression Inventory II (BDI-II)、Hamilton Rating Scales for Depression (HRSD) で評価し、うつ病の異なる表現型に関連する MTD の傾向 (Modern-Type Depression Trait Scale : TACS-22)、ひきこもりの傾向の自覚的質問票 (Hikikomori Questionnaire : HQ-25)、ACEs の評価 (Child Abuse and Trauma Scale : CATS) を実施した。

結果, MDD 群は HC 群に比べ有意に B 細胞の割合が高かった ($p=0.032$)。MDD 群では、以下の両群間に負の相関がみられた : PHQ-9 と CD8 エフェクター記憶 T 細胞 ($r=-0.639, p=0.002$)、TACS-22 と単球 ($r=-0.459, p=0.036$)、HQ-25 とナチュラルキラー T 細胞 ($r=-0.638, p=0.004$)、CATS と中間型単球 ($r=-0.594, p=0.009$)。

結論, 現代型抑うつ症候群の傾向、ひきこもりの傾向、ACEs の傾向などのうつ病のサブタイピングは、末梢免疫細胞の特異的な分布と関連していた。この結果は、免疫学的不均衡がうつ病の多様な症状に影響を及ぼすことを示唆している。今後大規模な前向き研究による更なる検証が必要である。

1. 緒言

うつ病は多因子疾患であり、さまざまなサブタイプを示す^{1,2}。例えば、メランコリー型うつ病、トラウマに関連したうつ病、適応障害によるうつ病など様々なサブタイプが報告されている³。トラウマに関連したうつ病は、「逆境的小児期体験（Adverse Childhood Experiences : ACEs）」との関連し、他のうつ病の亜型とは異なる精神病理学的特徴が示唆され、従来と異なる治療アプローチがもとめられる⁴。

われわれは、うつ病のサブタイプとして「現代型抑うつ症候群（Modern-Type Depression : MTD）」を提唱している。MTD は、2005 年に九州大学の精神病理学者樽見伸氏によって提唱され、主に日本の青年にみられる非定型うつ病とされた⁵。現在では MTD の病態は日本に限らず諸外国にも報告が広がっている^{6,7}。臨床的に MTD は、うつ病のステレオタイプであるメランコリー型うつ病とは対照的に回避性パーソナリティ特性を特徴とし、抑うつ気分は学業・就労などのストレスに反応して影響を受け移ろいやすい⁸。我々は 22 項目からなる MTD の自己評価質問紙、「新型／現代型うつ」気質評価尺度（Modern-Type Depression Trait Scale : TACS-22）を開発した。尺度は、「社会的役割の回避 avoidance of social roles」、「不平不満 complaint」、「低い自尊心 low self-esteem」の 3 つ下位項目に分類される⁹。MTD は回避傾向によって社会的参加を困難にし、病的なひきこもりへの入り口ともいえる病態とみなされている^{8,10,11}。

1990 年代後半から、社会的ひきこもりは日本の社会現象として脚光を浴びたが、

未だに病理的な社会問題である¹²。ひきこもりとは、6か月以上にわたって就労・就学などの社会参加や社会的交流を回避して、家庭内にとどまる困難な状況とされる¹³。ひきこもり様の症例は国際研究により世界中で報告されて、日本固有の問題ではないことが明らかとなってきた^{6, 11, 14-16}。ひきこもりは、気分障害、特にうつ病としばしば合併する^{17, 18}。我々は、6ヵ月間のひきこもり状態の傾向と特徴を評価するために、25項目の自記式評価尺度、ひきこもり尺度（Hikikomori Questionnaire : HQ-25）を開発した¹⁹。

うつ病をより深く理解するためには、上記に述べた臨床的視点に加え、生物学的視点との統合的なアプローチが重要である。うつ病の生物学的基盤を理解するために、従来の神経伝達異常仮説だけでなく、脳免疫細胞であるミクログリアを介した神経炎症仮説も提唱されている²⁰⁻²³。陽電子放射断層撮影（PET）を用いたヒト脳研究では、大うつ病性障害（Major Depressive disorders : MDD）患者における脳ミクログリアの活性化が明らかにされている²⁴。うつ病治療薬である抗うつ薬が、試験管内でミクログリアの活性化を抑制すること抗炎症作用を有することを我々は明らかにした^{25, 26}。末梢の免疫担当細胞もうつ病と関連が示唆されている。MDD患者と健常ボランティアを比較した場合、リンパ球や単球などの末梢免疫細胞の細胞分布に違いがあることが示されている²⁷⁻²⁹。末梢血成分のばらつきは、うつ症状と炎症との関連を論じる上で重要である。非定型うつ病は臨床的にMTDと類似しており、最近の研究では、非定型うつ病症状とインスリン抵抗性や脂質代謝不均衡などの免疫代謝不均衡と

の関連が示されている³⁰。我々は最近、末梢性炎症マーカーであるC反応性蛋白(CRP)がひきこもり傾向を有しないMDD患者に比べてひきこもり傾向を有するMDD患者で高いことを報告している^{31,32}。これらの知見から、MDD患者のフェノタイプには末梢の炎症性免疫が関与している可能性が示唆された。一方、ACEsを有するMDD患者は、血中コルチゾールレベルが上昇するなど、他のサブタイプのうつ病とは異なる生物学的背景を有することが指摘されている⁴。

したがって、我々は、MDD患者の末梢免疫学細胞分布がうつ病のサブタイピングに関与している可能性があると考えた。現代型うつ・ひきこもりの表現型に注目した免疫細胞解析の報告はない。第一段階として、本研究では、うつ病のフェノタイプと免疫細胞の特性との関係进行评估するために、様々な表現型を持つMDD患者の末梢血単核球(Peripheral Blood Mononuclear Cells : PBMC)を分析した。

2. 材料と方法

2.1. 研究対象

本研究は、九州大学の倫理委員会(2020-147)により承認された。すべての参加者は評価前にインフォームド・コンセントを行った。すべてのMDD参加者は、九州大学病院の気分障害・ひきこもりクリニックおよび関連クリニックで募集された。MDDの診断は、精神疾患の診断・統計マニュアル第4版(DSM-IV)に準拠し、構造化臨床面接に従って、訓練を受けた精神科医によって診断された(MDD群)。本研究の対象者は、評価期間中、抗うつ薬を含む向精神薬を服用していなかった。健康なボ

ランティアは、九州大学メディカルキャンパスでチラシやポスターにより任意に募集し、これを対照群（HC 群）と定義した。うつ病の重症度を評価するため 9 項目の自覚的抑うつ評価尺度である Patient Health Questionnaire（PHQ-9）で 7 点以上を示した参加者は健常群から除外した。治療者による他覚的うつ病評価尺度のハミルトンうつ病評価尺度 Hamilton Rating Scales for Depression（HRSD）においても、HC 群の参加者はすべて 7 点以下でうつ症状はないことを確認した。

2.2. 心理測定

うつ病の重症度

うつ病の重症度を評価するために 3 つの心理検査を用いた。うつ症状の簡易的スクリーニングである Patient Health Questionnaire（PHQ-9）とベックうつ病評価尺度第 2 版 Beck Depression Inventory II（BDI-II）は、抑うつ症状の主観的重症度を評価するための自記式質問票として用いた³³⁻³⁵。BDI-II は症状の分類により 6 つの因子に分けられることが知られており、感情因子 Affective・意欲因子 motivational・認知因子 cognitive・認知偏向 cognitive distortion・行動因子 behavioral・身体機能 vegetative とされている³⁶。Hamilton Rating Scales for Depression（HRSD）は、訓練を受けた精神科医や心理学者による面接評価として用いた^{37, 38}。

現代型抑うつ症候群の傾向

22 項目の「新型／現代うつ」気質・評価尺度（TACS-22）は、MTD の特徴を評価

するための自己評価式の質問紙である⁹。回答は0（同意しない）から4（同意する）の5段階で評価した。合計得点は0～88点で得点が高いほうがMTDの特徴が強いことを示す。TACS-22は、「社会的役割の回避」、「不平不満」、「自尊心の低さ」の3つの下位分類で構成される。

ひきこもりの傾向

25項目のひきこもり尺度（HQ-25）は、病的な社会的ひきこもりに対する自意識を6ヵ月間評価するための自己評価質問紙である¹⁸。回答は0（強くそう思わない）から4（強くそう思う）の5段階で評価され、合計点は0～100点までとなり数値が高いほうがひきこもりの重症度が高い。HQ-25は、「社会性の欠如」、「孤立」、「情緒的サポートの欠如」の3つの下位分類で構成される。

逆境的小児期体験とトラウマ

幼少期の児童虐待とトラウマ尺度（Child Abuse and Trauma Scale : CATS）を用いて、児童期および青年期における自覚的な虐待体験の頻度を後方視的に評価した^{39, 40}。CATSの自記式質問紙は38項目から構成されて、回答は0（一度もない）から4（いつもある）の5段階評価である。合計得点は0～152点で、得点が高いと虐待体験が強く示唆される。CATSは、「ネグレクト」、「罰」、「性的虐待」の3つの下位分類で構成される。

レジリエンス

レジリエンスは通常、ACEs に暴露された子どもの保護要因としての回復力として議論されている。レジリエンスが高ければ、潜在的なトラウマやストレスの多いライフイベントから生じる精神疾患を防ぐことができる⁴¹。立川式レジリエンス尺度 Tachikawa resilience scale (TRS) は、レジリエンスの度合いを測定するために日本文化に適応させた 10 項目の自己評価項目から構成されている⁴²。各項目は、1 (強くそう思わない) から 7 (強くそう思う) までの 7 段階のリッカート尺度で評価される。TRS の得点範囲は 10~70 点で、得点が高いほどレジリエンスが高いことを示す。

2.3. 血液の調製

参加者の血液は 10:00-13:00 頃にヘパリンナトリウムチューブ (9ml) に採取され、採取後 3 時間以内に LeucoSep®チューブ (GreinerBio-One, Austria) で密度勾配遠心分離を用いて、末梢血単核球 (PBMC) を含む懸濁液が分離された。PBMC は特定の培地 (BamBanker® hRM, Nippon Genetics, Japan) で凍結し、-80°C の冷凍保存した。凍結 PBMC の半分は、採血日に関係なく比較研究ができるように液体窒素で保存した。

2.4. フローサイトメトリー

凍結 PBMC は Thawstar® (BioLife Solutions) を用いて解凍し、細胞数測定により細胞生存率が 90% 以上であることを確認した。免疫表現型解析は、補足資料の Table S1 および Table S2 に示した抗体を用いて行った。表面染色のために、細胞懸濁液を最適濃度の抗体とともに 4°C、暗所で 20 分間インキュベートした。染色した細胞は

FACSVerse®フローサイトメーター（BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ, USA）で解析した。ゲーティングの方法は過去の文献を参照した。一般に制御性 T 細胞（Treg）は CD25 と Foxp3 の 2 つの抗原で標識されるが、Tregs は簡略化した CD25 と CD127 表面抗原のみを用いて評価することが報告されている^{43,44}。フローサイトメーターで得られたデータは、FlowJo®（ver 10.8.1.）で解析した。

2.5. 統計解析

統計解析は SPSS（IBM SPSS® Statistics ver.26）を用いて行った。統計的有意性は $p < 0.05$ とした。MDD 群と HC 群の 2 群間の免疫細胞の特性の比較は、マン・ホイットニーの U 検定を用いた。MDD 群では、免疫細胞の特性と心理学的評価との間で相関を調べ、スピアマンの相関係数を算出した。

3. 結果

3.1. うつ病群と対象群の特徴

全参加者は、21 人の MDD 患者（MDD 群）と 24 人の健康な対象群（HC 群）であった。参加者の平均年齢は、HC 群で 31.8 歳、MDD 群で 32.9 歳であった。年齢分布と男女比は両群間に有意差はなかった（Table 1）。

3.2. MDD 群と HC 群との免疫細胞分布の比較

MDD 群と HC 群の末梢血免疫細胞集団の分布の違いを比較した。ほとんどの値は

両群間で特に差を示さなかったが、興味深いことに、B 細胞（CD19 陽性細胞）の全細胞集団に占める割合は、MDD 群が HC 群より有意に高かった ($p=0.032$) (Table 2)。

3.3. MDD 群におけるうつ病の表現型と免疫細胞の特徴との相関分析

次に、うつ病の様々な表現型と免疫細胞の割合との関係性を評価するために、細胞の免疫学的特性とうつ病の特定のサブタイプを代表する心理テストとの相関解析を行った。

うつ病の重症度は、訓練された精神科医によるうつ症状の評価である HRSD と、患者の自覚的症状のアンケートである PHQ-9 と BDI-II の 2 つの自記式質問票によって評価された。HRSD の総スコアは、単球のサブタイプである「古典的単球 classical monocytes」と正の相関があった ($r = 0.485$, $p = 0.026$, Figure 1A)。

PHQ-9 総スコアは、獲得免疫を担う CD8 T 細胞のサブタイプである「CD8 エフェクター記憶 T 細胞 CD8 T effector memory cells」と負の相関を示した ($r = -0.639$, $p = 0.002$, Figure 2B)。PHQ-9 の自殺念慮の質問項目 (9 項目) も同様に CD8 エフェクター記憶 T 細胞と負の相関を示した ($r = -0.59$, $p = 0.005$, Figure 2C)。

同様に、BDI-II トータルスコアも CD8 エフェクター記憶 T 細胞と強い負の相関を示した ($r = -0.695$, $p = 0.001$, Figure 2D)。BDI-II のサブスコア（「感情因子」、「意欲因子」、「認知因子」、「認知偏向」、「行動因子」）も同じ傾向を示し、負の相関を示した（「感情因子」： $r = -0.723$, $p < 0.001$, Figure 2E；「意欲因子」： $r = -0.533$, $p = 0.019$, Figure 2F；「認知因子」： $r = -0.799$, $p < 0.001$, Figure 2G；「認知偏向」： $r = -0.574$,

$p = 0.01$ 、Figure 2H ; 「行動因子」 : $r = 0.574$ 、 $p = 0.01$ 、Figure 2I)。

さらに、BDI-II 総スコアは、HLA-DR を発現して活性化した T リンパ球である CD8 活性化 T 細胞 activated CD8 cells と負の相関を示した ($r = -0.472$, $p = 0.041$ 、Figure 1B)。

逆に、BDI-II 総スコアは CD4 エフェクターメモリー T 細胞 CD4 T effector memory cells と正の相関を示した ($r = 0.457$ 、 $p = 0.49$ 、Figure 1C)。

ひきこもりの程度を評価する HQ-25 は、ナチュラルキラー T 細胞 (NK T 細胞) と負の相関を示した ($r = -0.638$ 、 $p = 0.004$ 、Figure 1D)。その下位尺度である「孤立」も NK T 細胞と負の相関を示した ($r = -0.631$ 、 $p = 0.005$)。

MTD の特徴である TACS-22 の総スコアは、自然免疫を担うナチュラルキラー細胞 (NK 細胞) のサブタイプである CD56+CD16- NK 細胞 ($r = 0.46$, $p = 0.036$ 、Figure 1E) と正の相関を示した。一方、TACS-22 総スコアは、単球の全体 ($r = -0.459$ 、 $p = 0.036$ 、Figure 1F) および単球サブタイプである「中間型単球 intermediate monocyte」($r = -0.439$ 、 $p = 0.047$ 、Figure 1G) と負の相関を示した。「自尊心の低さ」は「中間単球」と負の相関があった ($r = -0.549$ 、 $p = 0.01$)。さらに、「自尊心の低さ」と「不平不満」は CD56+CD16-NK 細胞と正の相関があった (「自尊心の低さ」 $r = 0.504$ 、 $p = 0.02$ 、「不平」 $r = 0.509$ 、 $p = 0.018$)。

過去のトラウマを示す CATS 合計スコアは、中間型単球と負の相関があった (合計スコア $r = -0.594$ 、 $p = 0.009$ 、Figure 1H)。下位尺度の「ネグレクト」も中間単球と負の相関があった (「ネグレクト」 $r = -0.64$ 、 $p = 0.004$)。下位尺度の「性的虐待」と「非

古典的単球 non-classical monocytes」の間には負の相関がみられた ($r = -0.544$, $p = 0.02$)。

CATS で観察されたのとは逆に、レジリエンスの心理尺度 (TRS) は中間型単球との間に正の相関を示した ($r = 0.586$, $p = 0.005$, Figure 1I)。(Table3)

4. 考察

4.1. うつ病群と対象群と比較、抗うつ薬の使用を除外する意義

この研究では、健康なボランティアと比較して、MDD 患者では B 細胞、CD19 陽性細胞の割合が有意に高いことがわかった。この所見は、MDD 患者において CD19 陽性細胞の割合が高いという過去の報告⁴⁵と一致しており、B 細胞に関連した免疫不均衡とうつ病との関連性を示唆している。さらに、MDD 患者 153 人を対象としたコホート研究においても、NK 細胞の割合が低く、T 細胞の割合が高いことに加えて、B 細胞の割合が高いことが報告されている⁴⁶。

T 細胞集団については、過去の文献で報告されたものとは異なり、有意差は認められなかった^{47,48}。うつ病、統合失調症、双極性障害など様々な疾患における免疫細胞分画を研究した報告では、Treg、CD8+細胞、NK 細胞数が抗うつ薬に対する治療反応を予測するために有用であることが示されていた⁴⁷。これまでの報告の多くは、抗うつ薬の使用の有無を考慮しておらず、抗うつ薬を使用している患者と不使用の患者が分けられていなかった。抗うつ薬自体は、末梢免疫細胞の分布に影響を及ぼす可能性を指摘されているため⁴⁸、今回の抗うつ薬内服中の患者を除外した我々のサンプルはうつ病の病態生理をより直接的に表している可能性がある。

4.2. 現代型抑うつ症候群の傾向（Modern-Type Depression Trait Scale : TACS-22）と

免疫細胞の相関

本研究の対象としたうつ病患者では、TACS-22 のスコアは単球の割合と負の関連を示しており、MTD 傾向は自然免疫を担う単球系と負の相関があることが示唆された。さらに、MTD 傾向は NK 細胞のサブセットである CD56+CD16- NK 細胞と正の相関があった。NK 細胞は自然免疫系の一部と分類され、腫瘍細胞やウイルス感染細胞を直接破壊する役割を担っている⁴⁹。表面抗原である CD56 は NK 細胞のマーカーとして利用され、CD56 と CD16 の発現の度合いによってサブタイプに分類されるが⁵⁰、うつ病における CD56+CD16-細胞の正確な機能はよくわかっていない²⁹。本研究では、MTD 発症メカニズムの解明における CD56+CD16-細胞の潜在的役割を探索的に評価した。さらに、MTD 傾向と CD56+CD16-細胞の相関は、下位尺度である「自尊心の低さ」と「不平不満」においても認められ、特に「不平不満」において強い正の相関が認められた。

4.3. ひきこもりの傾向（Hikikomori Questionnaire : HQ-25）と免疫細胞の相関

本研究では、ひきこもり傾向と NK T 細胞の分布は負の相関を示し、HQ-25 下位尺度「孤立」との間にも同様の傾向を認めた。ひきこもりの MDD 患者では、他者との身体的孤立が自然免疫における T 細胞系の弱体化と関連している可能性がある。我々は、ひきこもり併存する MDD 患者において、血中の高感度 C 反応性蛋白（hsCRP）の高値となることを報告した³¹。また、未投薬のひきこもり患者では、アルギニン、

オルニチン、アシルカルニチンなどの血漿中アミノ酸濃度に異なる特徴があることも明らかにしている⁵¹。アルギニンは自然免疫系の作用に重要であり、NK細胞の作用を制御する可能性が示唆されている⁵²。今回の調査で報告したNK細胞の分布の傾向は、ひきこもりとうつ病の併存に免疫学的不均衡が関与している可能性を示唆している。

4.4. 逆境的小児期体験（Child Abuse and Trauma Scale : CATS）と免疫細胞の相関

逆境的小児期体験（ACEs）は、その後のひきこもりの病態を理解するうえで重要である^{53,54}。小児期のトラウマや不全家族がひきこもりにつながる可能性がある。本研究では、ACEsの特徴が単球系免疫細胞のサブタイプである中間型単球と負に相関することが示された。ACEsが主要な成因となっているPTSDは、自然免疫系の免疫細胞（単球、NK細胞）および血清成分（C反応性蛋白、インターロイキン-6、腫瘍壊死因子- α ）との間に関連があることが報告されている⁵⁵。これまでの報告では、末梢血の遺伝子解析などにより間接的に免疫細胞との関連が報告されていたが、免疫細胞の実際の表現型を表しているかどうかはわからない⁵⁶。そこで本研究では、フローサイトメトリーで細胞膜表面抗体を直接同定することにより、中間型単球との関連を明らかにした。さらに興味深いことに、ヒト単球から誘導したマクロファージのサブセットにおいて、CATSスコアとBDNF発現との間に正の相関関係が報告されている⁵⁷。

本研究結果のレジリエンスの傾向と中間型単球との相関はマイナスであったが、CATSの相関はプラスであった。この中間型単球との相関関係における正反対の結果

は、特に ACEs とレジリエンスとの間の逆相関の関係を表しており、われわれの所見が偶発的なものではない可能性を示唆している。

4.5. 本研究の新規性とミクログリア仮説との関連

本研究は、免疫細胞の表面マーカーと、MTD 特性、ひきこもり傾向、と ACEs いったうつ病のサブタイプ因子との関係を明らかにした初めての研究である。我々は以前、MTD の傾向がひきこもり傾向と密接に関連していることを報告したが⁸、本研究では、この2つの病態提示がいずれも自然免疫系の特異的免疫細胞と関連していることを示唆している。

一方、われわれは、さまざまな精神疾患の病態生理のもとで、ミクログリア仮説を示唆してきた⁵⁸⁻⁶⁰。単球とミクログリアは同じ中胚葉起源に属するが、両者は異なる発生様式を示す⁶¹。しかりながら末梢血単球の挙動は脳のミクログリアに影響を与え、社会的敗北を繰り返すモデルマウスにおいてはうつ病様行動や不安様行動を引き起こすことが報告されている⁶¹⁻⁶³。したがって、今回の単球分画と MTD 形質との相関の知見は、脳内のミクログリアの活性が MTD 形質の症状形成に関与している可能性を示唆している。気分障害の治療にも用いられる抗うつ薬や抗精神病薬は、ミクログリアの活性化を抑制することが示唆されている^{25,26,64,65}。したがって、これらの薬剤はうつ病患者の MTD 症状を改善することが期待される。

4.6. 本研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。サンプル数が少ないことは本研究の課題である

が、向精神薬を服用していない臨床患者を対象とすることに成功した。サンプル数が少ないにもかかわらず、統計的に有意なデータがいくつか検出された。さらに、将来の検証研究のための探索的パイロット研究として、本研究は多数の血液表面抗原と心理テストに関する包括的分析を行っており、偽陰性のリスクを回避するために多重検定補正は用いなかった。本研究は探索的に行われたものであるため、本研究の結果は将来の大規模サンプルサイズの研究にとって重要な報告である。

4.7. 本研究の意義と今後の発展性

本研究では、先行研究と同様に、MDD 群と HC 群の間で B 細胞分画の分布に有意差が認められた。CD8 エフェクター記憶 T 細胞と 2 つのうつ病尺度、および自殺念慮との間には負の相関が認められた。うつ病の下位分類因子である MTD 特性、ひきこもり傾向、ACEs は、単球や NKT 細胞などの自然免疫に関連する免疫細胞の表面抗体の特性と相関していた。この結果は、免疫学的特性がうつ病の多様な症状において重要な役割を担っている可能性を示唆している。今後、大規模な前向き研究によるさらなる検証が必要である。

5. 図表及び説明

Table 1. 参加者の特徴

	HC 群 (N=24)	MDD 群 (N=21)	
	平均 (SD)	平均 (SD)	p
性別 男性／女性	15 / 9 (62.5%)	12 / 9 (57.1%)	0.71
年齢	31.75 (6.14)	32.86 (12.91)	0.72
PHQ-9 合計	2.00 (1.79)	17.38 (5.83)	<0.01
PHQ-9_9 項目 希死念慮	0.00 (0.00)	1.12 (1.57)	<0.01
HRSD 合計	1.14 (0.96)	20.14 (5.20)	<0.01
BDI-II 合計	6.00 (4.58)	30.37 (11.17)	<0.01
感情因子 Affective	1.05 (1.20)	6.00 (2.26)	<0.01
意欲因子 motivational	0.24 (0.54)	2.84 (1.57)	<0.01
認知因子 cognitive	0.67 (0.80)	3.53 (1.90)	<0.01
認知偏向 cognitive distortion	1.43 (1.33)	7.74 (4.12)	<0.01
行動因子 behavioral	1.05 (1.24)	5.95 (2.61)	<0.01
身体機能 vegetative	1.43 (1.33)	3.42 (1.50)	<0.01
TACS-22 合計	36.14 (24.63)	57.72 (14.1)	<0.01
社会的役割の回避 Avoidance	19.14 (12.63)	27.83 (7.77)	0.01
自尊心の低さ low self-esteem	9.95 (7.47)	17.72 (6.94)	<0.01
不平不満 Complaint	7.05 (6.00)	12.17 (5.72)	0.01
HQ-25 合計	35.04 (13.17)	46.95 (12.18)	<0.01
社会性の欠如	21.43 (7.53)	21.05 (6.54)	0.86
lack of socialization			
孤立 physical isolation	10.00 (4.16)	15.33 (4.04)	<0.01
情緒的サポートの欠如	3.61 (3.06)	10.57 (4.66)	<0.01
lack of emotional support			
CATS 合計	24.62 (17.21)	35.39 (19.95)	0.08
ネグレクト neglect	8.43 (8.37)	13.78 (10.50)	0.09
性的虐待 sexual abuse	0.48 (1.36)	0.33 (0.97)	0.71
罰 punishment	7.67 (3.55)	10.00 (2.68)	0.03
TRS 合計	37.35 (10.02)	22.14 (11.37)	<0.01

略語: SD, standard deviation; PHQ-9, Patient Health Questionnaire-9; HRSD, Hamilton Rating Scales for Depression; HQ-25, the 25-item Hikikomori Questionnaire; TACS-22, the 22 item Tarumi's Modern-Type Depression Trait Scale; CATS, Child Abuse and Trauma Scale; TRS, Tachikawa resilience scale.

Table 2. MDD 群と HC 群との免疫細胞分布の比較

	HC 群 平均	(N=24) (SD)	MDD 群 Average	(N=21) (SD)	p
CD3+ T 細胞	0.568	(0.100)	0.536	(0.093)	0.237
CD4+ T 細胞 (ヘルパーT 細胞)	0.314	(0.086)	0.301	(0.059)	0.649
CD4 活性化 T 細胞 Activated T cell	0.007	(0.003)	0.009	(0.005)	0.064
CD4 セントラル記憶 T 細胞 T central memory cell (TCM)	0.050	(0.026)	0.046	(0.016)	0.820
CD4 エフェクターT 細胞 T effector cell (Teff)	0.020	(0.013)	0.027	(0.029)	0.759
CD4 エフェクター記憶 T 細胞 T effector memory cell (TEM)	0.068	(0.019)	0.077	(0.030)	0.255
CD4 ナイーブ T 細胞 naïve T cell	0.176	(0.072)	0.151	(0.056)	0.322
制御性 T 細胞 CD4 regulatory T cell (Treg)	0.019	(0.006)	0.020	(0.005)	0.339
CD8 T 細胞 (細胞傷害性 T 細胞)	0.192	(0.058)	0.182	(0.057)	0.820
CD8 活性化 T 細胞 Activated T cell	0.005	(0.004)	0.007	(0.008)	0.569
CD8 セントラル記憶 T 細胞 T central memory cell (TCM)	0.003	(0.002)	0.002	(0.001)	0.909
CD8 エフェクターT 細胞 T effector cell (Teff)	0.057	(0.030)	0.061	(0.036)	1.000
CD8 エフェクター記憶 T 細胞 T effector memory cell (TEM)	0.057	(0.025)	0.055	(0.020)	0.991
CD8 ナイーブ T 細胞 naïve T cell	0.075	(0.046)	0.064	(0.036)	0.481
NK 細胞	0.115	(0.048)	0.106	(0.062)	0.246
CD56-CD16+ NK 細胞	0.105	(0.047)	0.094	(0.058)	0.172
CD56+CD16- NK 細胞	0.003	(0.001)	0.004	(0.002)	0.096
CD19+細胞 (B細胞)	0.084	(0.040)	0.109	(0.042)	0.032
単球	0.148	(0.075)	0.154	(0.059)	0.633
古典的単球 (Classical monocyte)	0.120	(0.068)	0.125	(0.055)	0.532
中間型単球 (Intermediate monocyte)	0.019	(0.023)	0.020	(0.021)	0.532
非古典的単球 (Non- classical monocyte)	0.006	(0.004)	0.006	(0.005)	0.829

注釈: 統計的優位なものは太字とした SD, standard deviation.

Table 3. MDD 群におけるうつ病の表現型と免疫細胞の特徴との相関分析

	T 細胞系					NK T 細胞	NK 細胞	単球			
	Activated CD8	CD4+ TCM	CD4+ Teff	CD8+ Teff	CD8+ TEM	NKT	CD56+ CD16-	Total Monocyte	Classical	Inter-mediate	Non-classical
HRSD 合計	0.048 (0.836)	0.054 (0.815)	0.401 (0.071)	0.355 (0.114)	-0.198 (0.391)	0.073 (0.752)	0.424 (0.055)	0.163 (0.479)	0.485 (0.026)	-0.353 (0.117)	0.01 (0.964)
PHQ-9 合計	-0.091 (0.696)	0.06 (0.797)	0.072 (0.756)	0.201 (0.383)	-0.639 (0.002)	-0.085 (0.715)	0.311 (0.17)	-0.006 (0.98)	0.074 (0.749)	-0.087 (0.707)	-0.279 (0.221)
PHQ-9 9 項目 希死念慮	-0.201 (0.383)	-0.066 (0.777)	0.144 (0.535)	0.27 (0.237)	-0.59 (0.005)	-0.21 (0.361)	0.394 (0.077)	-0.053 (0.819)	0.105 (0.65)	-0.231 (0.315)	-0.104 (0.655)
BDI-II 合計	-0.472 (0.041)	-0.249 (0.304)	0.457 (0.049)	0.262 (0.279)	-0.695 (0.001)	-0.44 (0.06)	0.252 (0.297)	-0.053 (0.83)	0.221 (0.364)	-0.218 (0.37)	-0.406 (0.085)
感情因子 Affective	-0.465 (0.045)	-0.488 (0.034)	0.5 (0.029)	0.202 (0.408)	-0.723 (<0.001)	-0.101 (0.68)	0.282 (0.242)	0.07 (0.775)	-0.051 (0.834)	0.212 (0.383)	-0.21 (0.389)
意欲因子 motivational	-0.378 (0.111)	-0.002 (0.994)	0.042 (0.863)	0.023 (0.924)	-0.533 (0.019)	-0.392 (0.097)	0.198 (0.417)	-0.227 (0.35)	0.052 (0.832)	-0.341 (0.154)	-0.289 (0.23)
認知因子 cognitive	-0.343 (0.151)	-0.337 (0.159)	0.307 (0.201)	-0.022 (0.929)	-0.799 (<0.001)	-0.18 (0.462)	0.162 (0.508)	0.029 (0.906)	0.155 (0.525)	-0.029 (0.906)	-0.559 (0.013)
認知偏向 cognitive distortion	-0.468 (0.043)	-0.204 (0.403)	0.455 (0.051)	0.406 (0.084)	-0.574 (0.01)	-0.301 (0.21)	0.153 (0.531)	-0.141 (0.564)	0.027 (0.912)	-0.159 (0.516)	-0.153 (0.531)
行動因子 behavioral	-0.257 (0.288)	-0.299 (0.213)	0.349 (0.144)	0.073 (0.768)	-0.574 (0.01)	-0.361 (0.129)	0.027 (0.911)	-0.16 (0.512)	0.287 (0.233)	-0.294 (0.221)	-0.59 (0.008)
身体機能 vegetative	-0.034 (0.889)	0.31 (0.197)	-0.026 (0.915)	0.201 (0.41)	-0.06 (0.808)	-0.568 (0.011)	0.224 (0.358)	0.227 (0.349)	0.371 (0.118)	-0.15 (0.539)	-0.393 (0.096)
HQ-25 合計	-0.143 (0.572)	0.018 (0.945)	-0.116 (0.647)	-0.013 (0.958)	-0.332 (0.178)	-0.638 (0.004)	0.184 (0.464)	-0.07 (0.783)	-0.133 (0.598)	0.013 (0.958)	-0.085 (0.738)
社会性の欠如 lack of socialization	0.045 (0.861)	0.107 (0.672)	0.013 (0.958)	0.142 (0.575)	-0.232 (0.355)	-0.455 (0.058)	0.418 (0.084)	0.063 (0.803)	-0.087 (0.732)	0.107 (0.674)	0.18 (0.474)
孤立 physical isolation	-0.351 (0.154)	-0.082 (0.747)	-0.071 (0.78)	-0.036 (0.887)	-0.432 (0.073)	-0.631 (0.005)	-0.087 (0.73)	-0.153 (0.545)	-0.068 (0.788)	-0.068 (0.788)	-0.374 (0.126)
情緒的サポートの 欠如 lack of emotional support	0.048 (0.851)	0.177 (0.483)	-0.338 (0.17)	-0.189 (0.454)	0.091 (0.719)	-0.211 (0.401)	0.142 (0.575)	-0.051 (0.841)	0.028 (0.912)	-0.307 (0.216)	0.06 (0.813)
TACS-22 合計	0.226 (0.324)	0.167 (0.468)	0.019 (0.935)	0.326 (0.149)	-0.366 (0.103)	-0.035 (0.88)	0.46 (0.036)	-0.459 (0.036)	0.09 (0.697)	-0.439 (0.047)	-0.411 (0.064)
社会的役割の回避 Avoidance	0.101 (0.664)	0.058 (0.802)	-0.093 (0.688)	0.159 (0.491)	-0.337 (0.135)	-0.235 (0.305)	0.192 (0.404)	-0.269 (0.238)	0.169 (0.464)	-0.356 (0.113)	-0.292 (0.199)
自尊心の低さ low self-esteem	0.091 (0.694)	0.057 (0.807)	0.13 (0.573)	0.17 (0.462)	-0.375 (0.094)	-0.096 (0.68)	0.504 (0.02)	-0.272 (0.234)	0.157 (0.498)	-0.549 (0.01)	-0.36 (0.109)
不平不満 Complain	0.134 (0.562)	0.233 (0.31)	-0.009 (0.97)	0.489 (0.024)	-0.167 (0.47)	-0.071 (0.759)	0.509 (0.018)	-0.442 (0.045)	0.021 (0.928)	-0.294 (0.196)	-0.285 (0.211)
CATS 合計	-0.118 (0.641)	-0.256 (0.306)	0.279 (0.262)	0.318 (0.199)	-0.165 (0.514)	-0.162 (0.52)	0.313 (0.206)	-0.143 (0.571)	0.336 (0.172)	-0.594 (0.009)	-0.054 (0.832)
ネグレクト neglect	-0.064 (0.8)	-0.137 (0.587)	0.264 (0.29)	0.36 (0.142)	-0.288 (0.247)	-0.192 (0.446)	0.405 (0.095)	-0.24 (0.338)	0.354 (0.149)	-0.64 (0.004)	-0.21 (0.403)
性的虐待 sexual abuse	-0.092 (0.716)	-0.169 (0.503)	0.075 (0.768)	0.224 (0.371)	-0.06 (0.812)	-0.003 (0.99)	-0.002 (0.995)	-0.01 (0.97)	0.188 (0.456)	-0.175 (0.487)	-0.544 (0.02)
罰 punishment	0.188 (0.455)	-0.122 (0.631)	0.136 (0.591)	0.2 (0.425)	0.055 (0.827)	0.165 (0.514)	0.265 (0.287)	-0.219 (0.384)	0.038 (0.882)	-0.429 (0.076)	0.264 (0.29)
TRS 合計	-0.2 (0.385)	-0.088 (0.703)	0.047 (0.841)	0.097 (0.676)	-0.036 (0.877)	-0.182 (0.429)	-0.202 (0.38)	-0.099 (0.67)	-0.414 (0.062)	0.586 (0.005)	0.172 (0.456)

注釈：各セルの上の数字は相関係数 (r) 下の数字は p 値、優位なものは太字とした。

略語: SD, standard deviation; PHQ-9, Patient Health Questionnaire-9; HRSD, Hamilton Rating Scales for Depression; HQ-25, the 25-item Hikikomori Questionnaire; TACS-22, the 22 item Tarumi's Modern-Type Depression Trait Scale; CATS, Child Abuse and Trauma Scale; TRS, Tachikawa resilience scale; TCM, T central memory cell; Teff, T effector cell; TEM, T effector memory cell; Classical, classical monocyte; Intermediate, intermediate monocyte; Non-classical, non-classical monocyte.

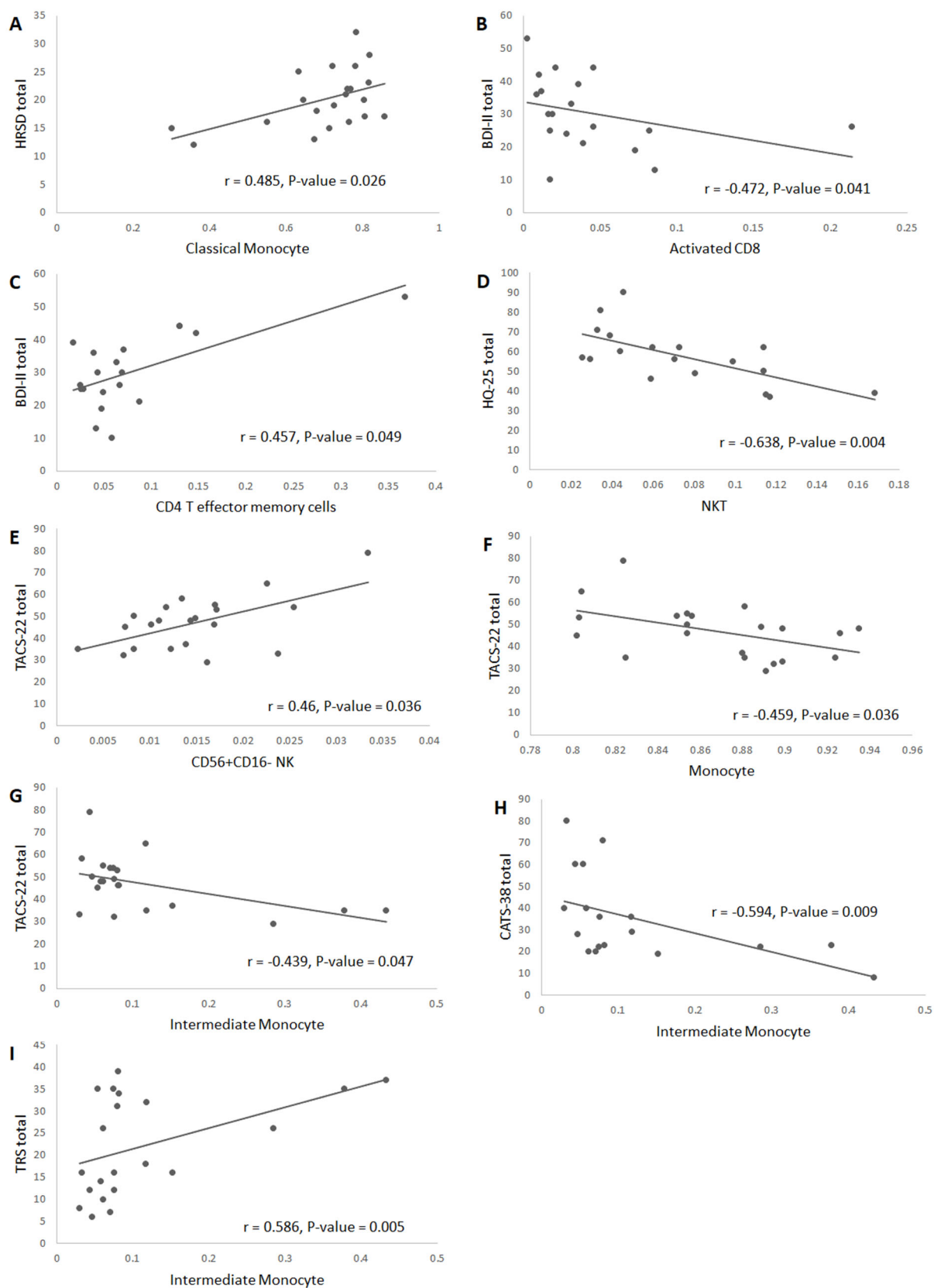


Figure 1. MDD 群における心理評価と免疫細胞の特徴との相関関係の散布図

Table3 の相関関係のうち、優位な関係性のものを着目して散布図を作成した。縦軸を心理検査、横軸を免疫細胞の割合とした。

略語: PHQ-9, Patient Health Questionnaire-9; HRSD, Hamilton Rating Scales for Depression; HQ-

25, the 25-item Hikikomori Questionnaire; TACS-22, the 22 item Tarumi's Modern-Type Depression Trait Scale; CATS, Child Abuse and Trauma Scale; TRS, Tachikawa resilience scale; TCM, T central memory cell; Teff, T effector cell; TEM, T effector memory cell; Classical, classical monocyte; Intermediate, intermediate monocyte; Non-classical, non-classical monocyte.

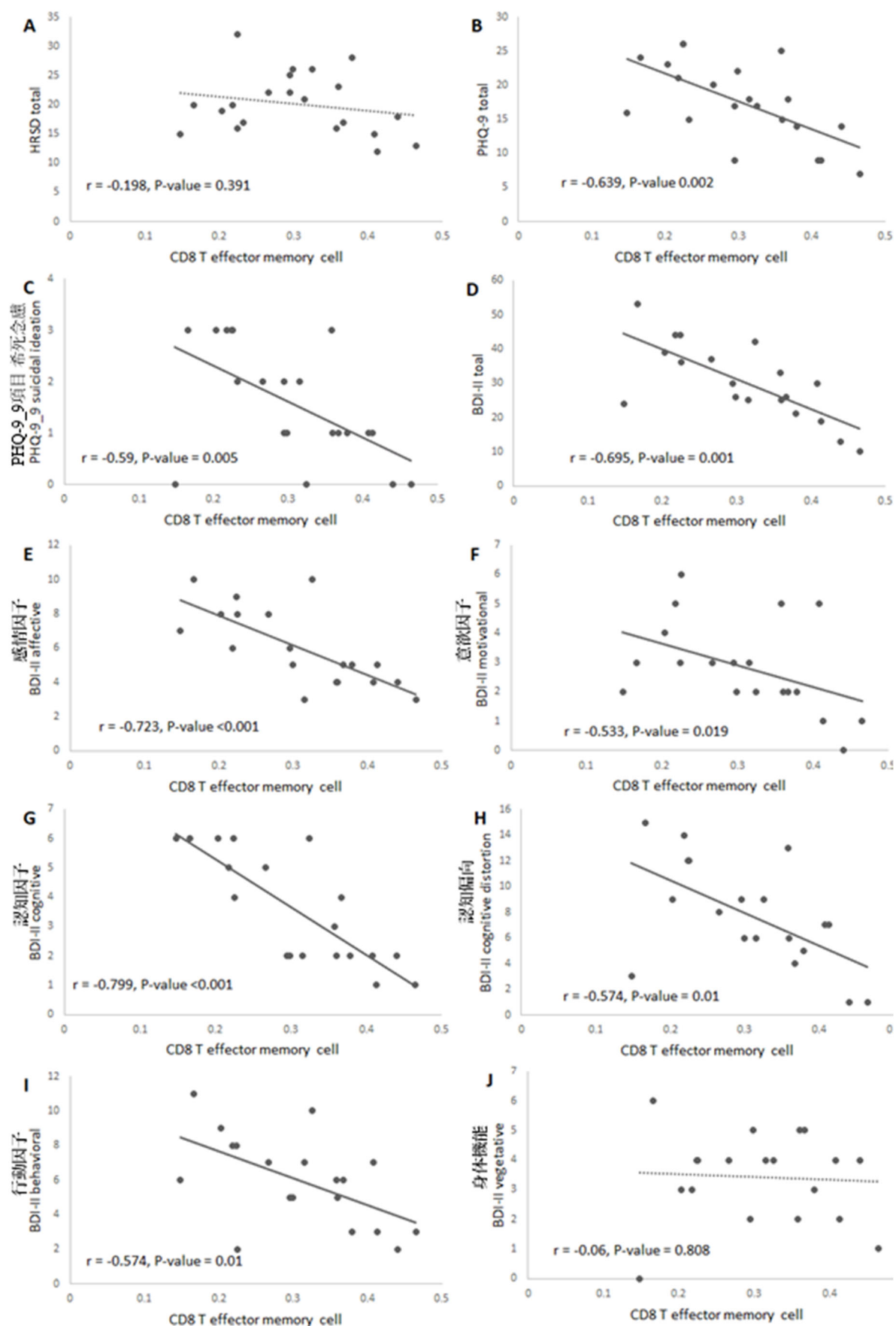


Figure 2. CD8 エフェクター記憶 T 細胞 (CD8 T effector memory cells) の関係性に着目した MDD 群における心理評価と免疫細胞の特徴との相関関係の散布図

特にうつ症状の評価と CD8 エフェクター記憶 T 細胞(TCM)の関係性に着目し、横軸を TCMとした。優位な関係性は**実線**とし、優位でない関係性は破線とした。縦軸を心理検査、横軸を免疫細胞の割合とした。

略語: PHQ-9, Patient Health Questionnaire-9; HRSD, Hamilton Rating Scales for Depression; HQ-25, the 25-item Hikikomori Questionnaire; TACS-22, the 22 item Tarumi's Modern-Type Depression Trait Scale; CATS, Child Abuse and Trauma Scale; TRS, Tachikawa resilience scale; TCM, T central memory cell; Teff, T effector cell; TEM, T effector memory cell; Classical, classical monocyte; Intermediate, intermediate monocyte; Non-classical, non-classical monocyte.

6. 引用文献

1. Goldberg D. The heterogeneity of "major depression". *World Psychiatry* 2011; **10**: 226-8.
2. Gold PW. The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. *Molecular Psychiatry* 2015; **20**: 32-47.
3. Harald B, Gordon P. Meta-review of depressive subtyping models. *Journal of affective disorders* 2012; **139**: 126-40.
4. Heim C, Plotsky PM, Nemeroff CB. Importance of Studying the Contributions of Early Adverse Experience to Neurobiological Findings in Depression. *Neuropsychopharmacology* 2004; **29**: 641-648.
5. Tarumi S. Sociocultural approach toward depression dysthymic type depression (in Japanese). *JPN Bull Soc Psychiat.* 2005; 129.
6. Kato TA, Shinfuku N, Sartorius N, Kanba S. Are Japan's hikikomori and depression in young people spreading abroad? *The Lancet* 2011; **378**: 1070.
7. Orsolini L, Longo G, Bellagamba S, Kato TA, Volpe U. Could the Construct of Modern-Type Depression Predict Internet Gaming Disorder in Italian Video Gamers? A Case–Control Study. *Brain Sciences* 2024; **14**: 48.
8. Kato TA, Kanba S. Modern-Type Depression as an "Adjustment" Disorder in Japan: The Intersection of Collectivistic Society Encountering an Individualistic Performance-Based System. *The American journal of psychiatry* 2017; **174**: 1051-1053.
9. Kato TA, Katsuki R, Kubo H et al. Development and validation of the 22-item Tarumi's Modern-Type Depression Trait Scale: Avoidance of Social Roles, Complaint, and Low Self-Esteem (TACS-22). *Psychiatry and clinical neurosciences* 2019; **73**: 448-457.
10. Kato TA, Hashimoto R, Hayakawa K et al. Multidimensional anatomy of 'modern type depression' in Japan: A proposal for a different diagnostic approach to depression beyond the DSM-5. *Psychiatry and clinical neurosciences* 2016; **70**: 7-23.
11. Kato TA, Kanba S, Teo AR. Hikikomori: experience in Japan and international relevance. *World Psychiatry* 2018; **17**: 105-106.
12. Saito T. Shakaiteki hikikomori: Owaranai shishunki [Social Withdrawal: A Never-ending Adolescence]. PHP Shinsho, Tokyo, 1998.
13. Kato TA, Kanba S, Teo AR. Hikikomori: Multidimensional understanding, assessment, and future international perspectives. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2019; **73**: 427-440.
14. Kato TA, Tateno M, Shinfuku N et al. Does the 'hikikomori' syndrome of social withdrawal exist outside Japan? A preliminary international investigation. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2012; **47**: 1061-75.
15. Teo AR, Feters MD, Stufflebam K et al. Identification of the hikikomori syndrome of

- social withdrawal: Psychosocial features and treatment preferences in four countries. *The International journal of social psychiatry* 2015; **61**: 64-72.
16. Wu AFW, Ooi J, Wong PWC, Catmur C, Lau JYF. Evidence of pathological social withdrawal in non-Asian countries: a global health problem? *Lancet Psychiatry* 2019; **6**: 195-196.
 17. Teo AR, Nelson S, Strange W et al. Social withdrawal in major depressive disorder: a case-control study of hikikomori in japan. *J Affect Disord* 2020; **274**: 1142-1146.
 18. Koyama A, Miyake Y, Kawakami N et al. Lifetime prevalence, psychiatric comorbidity and demographic correlates of "hikikomori" in a community population in Japan. *Psychiatry research* 2010; **176**: 69-74.
 19. Teo AR, Chen JI, Kubo H et al. Development and validation of the 25-item Hikikomori Questionnaire (HQ-25). *Psychiatry and clinical neurosciences* 2018; **72**: 780-788.
 20. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol* 2016; **16**: 22-34.
 21. Irwin MR, Miller AH. Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery. *Brain, Behavior, and Immunity* 2007; **21**: 374-383.
 22. Maes M. Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2011; **35**: 664-675.
 23. Bullmore E. Inflamed depression. *The Lancet* 2018; **392**: 1189-1190.
 24. Setiawan E, Wilson AA, Mizrahi R et al. Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA psychiatry* 2015; **72**: 268-75.
 25. Hashioka S, Klegeris A, Monji A et al. Antidepressants inhibit interferon-gamma-induced microglial production of IL-6 and nitric oxide. *Exp Neurol* 2007; **206**: 33-42.
 26. Horikawa H, Kato TA, Mizoguchi Y et al. Inhibitory effects of SSRIs on IFN-gamma induced microglial activation through the regulation of intracellular calcium. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; **34**: 1306-16.
 27. Euteneuer F, Schwarz MJ, Schmidmaier R et al. Blunted exercise-induced mobilization of monocytes in somatization syndromes and major depression. *Journal of affective disorders* 2014; **166**: 156-64.
 28. Mazza MG, Lucchi S, Tringali AGM, Rossetti A, Botti ER, Clerici M. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: A meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2018; **84**: 229-236.
 29. Foley ÉM, Parkinson JT, Mitchell RE, Turner L, Khandaker GM. Peripheral blood cellular immunophenotype in depression: a systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry* 2023; **28**: 1004-1019.

30. Milaneschi Y, Lamers F, Berk M, Penninx BWJH. Depression Heterogeneity and Its Biological Underpinnings: Toward Immunometabolic Depression. *Biological Psychiatry* 2020; **88**: 369-380.
31. Kyuragi S, Matsushima T, Matsuo K, Nakao T, Kato TA. High-sensitivity C-reactive protein and bilirubin as possible biomarkers for hikikomori in depression: A case-control study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2023; **77**: 458-460.
32. Hayakawa K, Kato TA, Watabe M et al. Blood biomarkers of Hikikomori, a severe social withdrawal syndrome. *Scientific Reports* 2018; **8**: 1-9.
33. Inagaki M, Ohtsuki T, Yonemoto N et al. Validity of the Patient Health Questionnaire (PHQ)-9 and PHQ-2 in general internal medicine primary care at a Japanese rural hospital: a cross-sectional study. *General Hospital Psychiatry* 2013; **35**: 592-7.
34. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *Journal of general internal medicine* 2001; **16**: 606-13.
35. Kojima M, Furukawa TA, Takahashi H, Kawai M, Nagaya T, Tokudome S. Cross-cultural validation of the Beck Depression Inventory-II in Japan. *Psychiatry Research* 2002; **110**: 291-299.
36. Cohen A. The underlying structure of the Beck Depression Inventory II: A multidimensional scaling approach. *Journal of Research in Personality* 2008; **42**: 779-786.
37. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *British Journal of Social and Clinical Psychology* 1967; **6**: 278-96.
38. Furukawa TA, Streiner DL, Azuma H et al. Cross-cultural equivalence in depression assessment: Japan-Europe-North American study. *Acta Psychiatr Scand* 2005; **112**: 279-85.
39. Sanders B, Becker-Lausen E. The measurement of psychological maltreatment: Early data on the child abuse and trauma scale. *Child Abuse & Neglect* 1995; **19**: 315-323.
40. Tanabe H, Ozawa S, Goto K. Psychometric properties of the Japanese version of the Child Abuse and Trauma Scale (CATS). *9th Annual Meeting of the Japanese Society for Traumatic Stress Studies*. Kobe, Japan, 2010.
41. Bonanno GA. Loss, Trauma, and Human Resilience: Have We Underestimated the Human Capacity to Thrive After Extremely Aversive Events? *American Psychologist* 2004; **59**: 20-28.
42. Nishi D, Uehara R, Yoshikawa E, Sato G, Ito M, Matsuoka Y. Culturally sensitive and universal measure of resilience for Japanese populations: Tachikawa Resilience Scale in comparison with Resilience Scale 14-item version. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2013; **67**: 174-181.
43. Maimaitijiang G, Shinoda K, Nakamura Y et al. Association of Decreased Percentage of Vδ2+Vγ9+ γδ T Cells With Disease Severity in Multiple Sclerosis. *Frontiers in*

- Immunology* 2018; **9**.
44. Hayashi F, Isobe N, Glanville J et al. A new clustering method identifies multiple sclerosis-specific T-cell receptors. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2021; **8**: 163-176.
 45. Maes M, Stevens WJ, DeClerck LS et al. A significantly increased number and percentage of B cells in depressed subjects: results of flow cytometric measurements. *Journal of affective disorders* 1992; **24**: 127-34.
 46. Schiweck C, Valles-Colomer M, Arolt V et al. Depression and suicidality: A link to premature T helper cell aging and increased Th17 cells. *Brain, behavior, and immunity* 2020; **87**: 603-609.
 47. Goossens J, Morrens M, Coppens V. The Potential Use of Peripheral Blood Mononuclear Cells as Biomarkers for Treatment Response and Outcome Prediction in Psychiatry: A Systematic Review. *Molecular Diagnosis and Therapy* 2021; **25**: 283-299.
 48. Su M, Ouyang X, Song Y. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and monocyte to lymphocyte ratio in depression: A meta-analysis. *Journal of affective disorders* 2022; **308**: 375-383.
 49. Colucci F, Caligiuri MA, Di Santo JP. What does it take to make a natural killer? *Nat Rev Immunol* 2003; **3**: 413-25.
 50. Poli A, Michel T, Theresine M, Andres E, Hentges F, Zimmer J. CD56bright natural killer (NK) cells: an important NK cell subset. *Immunology* 2009; **126**: 458-65.
 51. Setoyama D, Matsushima T, Hayakawa K et al. Blood metabolic signatures of hikikomori, pathological social withdrawal. *Dialogues Clin Neurosci* 2021; **23**: 14-28.
 52. Marti ILAA, Reith W. Arginine-dependent immune responses. *Cell Mol Life Sci* 2021; **78**: 5303-5324.
 53. Malagón-Amor Á, Martín-López LM, Córcoles D et al. Family Features of Social Withdrawal Syndrome (Hikikomori). *Frontiers in Psychiatry* 2020; **11**.
 54. Masuda R, Katsuki R, Matsushima T, Kyuragi S, Nakao T, Kato TA. Does childhood maltreatment affect hikikomori via traits of modern-type depression? *J Affect Disord* 2024; **360**: 50-54.
 55. Katrinli S, Oliveira NCS, Felger JC, Michopoulos V, Smith AK. The role of the immune system in posttraumatic stress disorder. *Translational psychiatry* 2022; **12**: 313-313.
 56. Andrews JA, Neises KD. Cells, biomarkers, and post-traumatic stress disorder: evidence for peripheral involvement in a central disease. *Journal of Neurochemistry* 2012; **120**: 26-36.
 57. Komori T, Okamura K, Ikehara M et al. Brain-derived neurotrophic factor from microglia regulates neuronal development in the medial prefrontal cortex and its associated social behavior. *Molecular Psychiatry* 2024.

58. Kato TA, Kanba S. Are microglia minding us? Digging up the unconscious mind-brain relationship from a neuropsychanalytic approach. *Frontiers in Psychology* 2013; **7**.
59. Monji A, Kato T, Kanba S. Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009; **63**: 257-65.
60. Suzuki H, Ohgidani M, Kuwano N et al. Suicide and Microglia: Recent Findings and Future Perspectives Based on Human Studies. *Front Cell Neurosci* 2019; **13**: 31.
61. Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M et al. Fate Mapping Analysis Reveals That Adult Microglia Derive from Primitive Macrophages. *Science* 2010; **330**: 841-845.
62. McKim DB, Niraula A, Tarr AJ, Wohleb ES, Sheridan JF, Godbout JP. Neuroinflammatory Dynamics Underlie Memory Impairments after Repeated Social Defeat. *The Journal of Neuroscience* 2016; **36**: 2590-2604.
63. Reader BF, Jarrett BL, McKim DB, Wohleb ES, Godbout JP, Sheridan JF. Peripheral and central effects of repeated social defeat stress: monocyte trafficking, microglial activation, and anxiety. *Neuroscience* 2015; **289**: 429-42.
64. Sato-Kasai M, Kato TA, Ohgidani M et al. Aripiprazole inhibits polyI:C-induced microglial activation possibly via TRPM7. *Schizophr Res* 2016; **178**: 35-43.
65. Kato TA, Yamauchi Y, Horikawa H et al. Neurotransmitters, psychotropic drugs and microglia: clinical implications for psychiatry. *Curr Med Chem* 2013; **20**: 331-44.

7. 付録

使用した2種類の免疫染色の抗体の詳細を Table S1 と S2 にまとめた。

Table S1, フローサイトメトリーの免疫染色のセット

Fluorochrome	Antibody	Company	name	Catalog number	Clone
FITC	CD4	BioLegend (San Diego, CA, USA)	FITC anti-human CD4	300506	RPA-T4
PE	CCR7	BD Biosciences (San Jose, CA, USA)	BD Pharmingen PE Mouse Anti-Human CD197 (CCR7)	560765	150503
PerCP-Cy5.5	CD3	BioLegend (San Diego, CA, USA)	PerCP/Cy5.5 anti-human CD3	300430	UCHT1
PE-Cy7	CD8	BD Biosciences (San Jose, CA, USA)	BD Pharmingen PE-Cy7 Mouse Anti-Human CD8	557746	RPA-T8
APC	CD127	BD Biosciences (San Jose, CA, USA)	BD Pharmingen Alexa Fluor 647 Mouse anti-HumanCD127	558598	HIL-7R-M21
APC-H7	CD45RA	BD Biosciences (San Jose, CA, USA)	BD Pharmingen APC-H7 Mouse-Anti-HumanCD45RA	560674	HI100
BV421	CD25	BioLegend (San Diego, CA, USA)	Brilliant Violet 421 anti-human CD25	302630	BC96
V500	HLA-DR	BD Biosciences (San Jose, CA, USA)	BD Horizon V500 Mouse Anti-Human HLA-DR	561224	G46-6

Table S2, フローサイトメトリーの免疫染色のセット

Fluorochrome	Antibody	Company	name	Catalog number	Clone
FITC	CD11b	BioLegend (San Diego, CA, USA)	FITC anti-mouse/human CD11b Antibody	101206	M1/70M1/70
PE	CD56	BD Biosciences (San Jose, CA, USA)	PE CD56 (NCAM16.2)	340363	NCAM16.2
PerCP-Cy5.5	CD3	BioLegend (San Diego, CA, USA)	PerCP/Cy5.5 anti-human CD3	300430	UCHT1
PE-Cy7	-	-	-	-	-
APC	CD16	BD Biosciences (San Jose, CA, USA)	APC Mouse Anti-Human CD16	561248	3G8
APC-H7	CD19	BD Biosciences (San Jose, CA, USA)	BD Pharmingen APC-H7 Mouse-Anti-HumanCD19	560727	HIB19
BV421	CD14	BD Biosciences (San Jose, CA, USA)	BD Horizon BV421 Mouse Anti-Human CD14	563744	MφP9
V500	HLA-DR	BD Biosciences (San Jose, CA, USA)	BD Horizon V500 Mouse Anti-Human HLA-DR	561224	G46-6