

山梨豪彦 学位論文審査要旨

主査 渡邊達生
副主査 吉岡伸一
同 兼子幸一

主論文

Beta-hydroxybutyrate, an endogenous NLRP3 inflammasome inhibitor, attenuates stress-induced behavioral and inflammatory responses

(内因性NLRP3インフラマソーム阻害剤であるベータヒドロキシ酪酸はストレスによって誘導される行動と炎症の応答性を減弱させる)

(著者：山梨豪彦、岩田正明、神谷南帆、常富恭平、梶谷直史、和田のどか、飯塚貴裕、山内崇平、三浦明彦、朴盛弘、白山幸彦、渡辺憲、Ronald S. Duman、兼子幸一)

平成29年 Scientific Reports DOI:10.1038/s41598-017-08055-1

参考論文

1. Psychological stress activates the inflammasome via release of adenosine triphosphate and stimulation of the purinergic type 2X7 receptor

(心理的ストレスはアデノシン三リン酸の放出とプリン作動性タイプ2X7受容体刺激を介してインフラマソームを活性化する)

(著者：岩田正明、Kristie T. Ota、Xiao-Yuan Li、坂上史佳、Nanxin Li、Sophie Dutheil、Mounira Banasr、Vanja Duric、山梨豪彦、兼子幸一、Kurt Rasmussen、Andrew Glasebrook、Anja Koester、Dekun Song、Kenneth A. Jones、Stevin Zorn、Gennady Smagin、Ronald S. Duman)

平成28年 Biological Psychiatry 80巻 12頁～22頁

学 位 論 文 要 旨

Beta-hydroxybutyrate, an endogenous NLRP3 inflammasome inhibitor, attenuates stress-induced behavioral and inflammatory responses

(内因性NLRP3インフラマソーム阻害剤であるベータヒドロキシ酪酸はストレスによって誘導される行動と炎症の応答性を減弱させる)

神経炎症は、うつ病の発症に非常に重要な役割を担っていることが示されている。ケトン体であるベータヒドロキシ酪酸 (beta-hydroxybutyrate: BHB) は、nucleotide-binding, leucine-rich repeat, pyrin-domain-containing 3 (NLRP3) の活性化阻害を介して抗炎症性効果を発揮することが最近報告された。本研究では、急性および慢性ストレスに暴露したラットにおけるBHBの抗うつおよび抗炎症効果の可能性を検討した。

方 法

慢性予測不能ストレス (chronic unpredictable stress: CUS) によるうつ病モデル動物を用いて、抑うつおよび不安行動に対するBHBの反復投与の効果調べた。CUSは複数のストレスラーをランダムに1日2回ラットに与える手法で、うつ病モデル動物の作成に広く用いられている。BHBは250 mg/kgを1日2回皮下投与した。抑うつおよび不安行動は、Forced swim test (FST)、Sucrose preference test (SPT)、Novelty suppressed feeding test (NSFT)、Elevated plus maze test (EPM) を用いて評価した。

これに加えて、1時間の拘束ストレスを用いた急性ストレスモデル動物において、BHB単回投与 (250 mg/kg) が海馬のインターロイキン-1 β (interleukin-1 beta: IL-1 β)、腫瘍壊死因子- α (tumor necrosis factor-alpha: TNF- α) およびインターロイキン-10 (interleukin-10: IL-10) に及ぼす影響を評価した。各種サイトカインはWestern blotting法を用いて測定した。

結 果

CUSにより、FSTにおける不動時間の増加、SPTにおけるスクロース水消費率の低下、NSFTにおけるエサ到達までの潜時の延長、EPMにおけるopen armsへの侵入時間および侵入回数の減少など、ラットの不安・抑うつ行動の増加傾向を認めた。一方、BHBの反復投与を行ったラットでは、CUSによって誘導される抑うつおよび不安行動が有意に減弱した。また、拘

束ストレスにより海馬におけるIL-1 β レベルは増加したが、BHBのストレス負荷前の単回投与により増加は減弱された。一方、拘束ストレスによる海馬TNF- α レベルの変化は認められなかったが、BHBの単回投与によって海馬TNF- α レベルは低下した。しかし、IL-10のレベルは拘束ストレスによってもBHB投与によっても変化を認めなかった。

考 察

BHBはうつ病モデル動物において抗うつ様効果を示し、急性ストレスモデル動物において海馬の炎症性サイトカインの上昇を抑制した。

これまでにBHBにはパーキンソン病、アルツハイマー病、脳虚血などのモデル動物において神経保護作用があることが報告されており、中枢神経領域における新規治療薬としての可能性を期待されている。また、先行研究において、BHBにはNLRP3の活性化を抑制することで、炎症を抑制する作用があることが報告されている。著者らは、心理的ストレスによるNLRP3の活性化が、IL-1 β とTNF- α の放出促進を調節していることを報告した。これまでの知見と本研究結果により、海馬におけるNLRP3誘導性の神経炎症を阻害することによってBHBが抗うつ様効果を発揮するであろうことが示された。

結 論

BHBがストレスに関連するうつ病治療のための新規治療薬候補となる可能性が示唆された。