

令和 2年 3月

# 梶谷直史 学位論文審査要旨

主 査 梶 義 郎  
副主査 渡 邊 達 生  
同 兼 子 幸 一

## 主論文

Prefrontal cortex infusion of beta-hydroxybutyrate, an endogenous NLRP3 inflammasome inhibitor, produces antidepressant-like effects in a rodent model of depression

(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の前頭前野への注入は、げっ歯類のうつ病モデルに抗うつ薬のような効果を示す)

(著者：梶谷直史、岩田正明、三浦明彦、常富恭平、山梨豪彦、松尾諒一、西口毅、  
福田咲紀、永田真友、渋下碧、山内崇平、朴盛弘、白山幸彦、渡辺憲、兼子幸一)

令和2年 Neuropsychopharmacology Reports 掲載予定

## 参考論文

1. Beta-hydroxybutyrate, an endogenic 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

# 学位論文要旨

Prefrontal cortex infusion of beta-hydroxybutyrate, an endogenous NLRP3 inflammasome inhibitor, produces antidepressant-like effects in a rodent model of depression  
(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の前頭前野への注入は、げっ歯類のうつ病モデルに抗うつ薬のような効果を示す)

神経炎症はうつ病の病理と深く関係しており、生体内に存在するケトン体のベータヒドロキシ酪酸 (BHB) の末梢投与は抗炎症効果を発揮し、うつ病の動物モデルで抗うつ効果を示す。ただし、BHBが脳内に限定して抗うつ効果を発揮するかどうかは不明であった。本研究はラットの脳の前頭前野 (PFC) にBHBを持続的に注入し、慢性ストレスに曝露した後に行動の変化や脳内の炎症性サイトカイン、血清コルチコステロンレベルを評価した。

## 方法

ラット脳の前頭前野(PFC)の左右2カ所にカニューレを挿入した。カニューレの各アームはphosphate-buffered saline (PBS) またはBHBで満たされた浸透圧ポンプに接続してあり、試薬が脳内へ持続的に注入される。うつ病モデル作成には慢性予測不能ストレス (CUS) を用い、1日あたり2つの軽度で予測不可能なストレッサーに曝露させた。1) 非ストレス + PBS、2) 非ストレス + BHB、3) CUS + PBS、4) CUS + BHBの4つのグループに分け、行動試験を実施し、試験終了後に脳、血液サンプルを採取し、脳内の炎症性サイトカイン (IL-1 $\beta$ 、TNF $\alpha$ ) や血清コルチコステロン濃度の測定を行った。行動試験はForced swim test (FST)、Open field test (OFT) を実施した。

## 結果

FSTでは、BHB投与によりうつ病様の行動が改善した。運動量の影響を観察するためOFTを実施したが、グループ間で有意差は認められなかった。ただしFSTにおいては、非ストレス群とCUS群において顕著な変化を認めておらず、CUSモデルが十分に確立していなかった可能性がある。炎症性サイトカインであるTNF $\alpha$ はCUS曝露により上昇しBHB投与により改善を示していた。IL-1 $\beta$ はグループ間に有意差はなかった。ストレスにより血液中のコルチコステロンのレベルは変化するが、本研究では、CUS曝露により血清コルチコステロンレベルは有意に低下し、BHB投与により改善した。

## 考 察

炎症はうつ病の病態に関与することが知られており、炎症反応を媒介する免疫複合体であるNLRP3が重要な役割を果たす。ストレスによりATPが上昇すると、NLRP3が活性化し炎症反応を引き起こす。BHB投与は、NLRP3の働きを抑止し抗うつ効果を示すと考えられている。BHBの末梢投与は抗うつ効果を発揮すると報告されているが、脳へ直接作用したかは明らかではなかった。そのため本研究では、末梢での影響の可能性を除外し、脳内での作用をより限定的にするためPFCに直接BHBを投与した。PFCへのBHB投与は、OFTでの運動量の変化をもたらさず、FSTの不動時間を有意に短縮させた。さらに、CUSがもたらした炎症性サイトカインやコルチコステロンの変化はBHB投与によって改善した。これらの結果は、BHBが直接PFCで作用し抗炎症作用を介して抗うつ効果を示していること、またPFCはBHBの作用部分として重要な領域であることを示している。

## 結 論

BHBは、神経炎症仮説に基づくうつ病の治療の新規治療薬候補であり、PFCはBHBの抗うつ作用に関与する脳領域である可能性を示唆した。