

令和 3年 3月

西口 毅 学位論文審査要旨

主 査 渡 邊 達 生
副主査 畠 義 郎
同 兼 子 幸 一

主論文

Stress increases blood beta-hydroxybutyrate levels and prefrontal cortex NLRP3 activity jointly in a rodent model

(ストレスは、げっ歯類モデルで連带的に血中 β -ヒドロキシ酪酸濃度と前頭前皮質のNLRP3活性を増加させる)

(著者：西口毅、岩田正明、梶谷直史、三浦明彦、松尾諒一、村上周明、仲田夢人、朴盛弘、清水勇輝、椿野達也、山梨豪彦、篠崎元、坪田潤、白山幸彦、渡辺憲、兼子幸一)

令和 3年 Neuropsychopharmacology Reports 掲載予定

参考論文

1. 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阻害剤である β -ヒドロキシ酪酸の前頭前皮質への注入は、げっ歯類のうつ病モデルに抗うつ薬のような効果をもたらす)

(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 40巻 157頁～165頁

2. Beta-hydroxybutyrate, an endogenous NLRP3 inflammasome inhibitor, attenuates anxiety-related behavior in a rodent post-traumatic stress disorder model

(内因性NLRP3インフラマソーム阻害剤である β -ヒドロキシ酪酸はげっ歯類の外傷後ストレス障害モデルの不安関連行動を減弱させる)

(著者：山梨豪彦、岩田正明、渋下碧、常富恭平、永田真友、梶谷直史、三浦明彦、松尾諒一、西口毅、加藤隆弘、瀬戸山大樹、白山幸彦、渡辺憲、篠崎元、兼子幸一)

令和 2年 Scientific Reports 10巻 DOI: 10.1038/s41598-020-78410-2

学 位 論 文 要 旨

Stress increases blood beta-hydroxybutyrate levels and prefrontal cortex NLRP3 activity jointly in a rodent model

(ストレスは、げっ歯類モデルで連带的に血中 β -ヒドロキシ酪酸濃度と前頭前皮質のNLRP3活性を増加させる)

ストレスはうつ病発症のリスクとなることが知られている。ストレスによる抑うつ・不安行動の亢進にATP/P2X7R/NLRP3インフラマソームカスケードを介した神経炎症が重要な役割を担うことが報告され、うつ病の病態への関与が示唆されている。我々の予備的研究において、マウスにストレスを加えると血中 β -ヒドロキシ酪酸 (beta-hydroxybutyrate: BHB)濃度が上昇することが判明した。先行動物研究では、BHBの投与が抗うつ・抗不安・抗炎症作用といった有益な効果を示し、一方臨床研究ではうつ病の重症度と血中BHB濃度が相関していた。これらのことから、ストレス負荷時に上昇する血中BHB濃度は、ストレス抵抗性に上昇するのではないかと仮説を立てた。ストレスは脳内NLRP3を活性化させることから、我々はNLRP3の活性化をストレス誘発性炎症の指標としている。本研究ではマウスを用いて、ストレスによりこの脳内の炎症指標と血中BHB濃度や行動がどう関連しているか評価した。

方 法

まず、ストレスによる血中BHB濃度と脳内の炎症指標の関連を検証するため、非ストレス負荷群とストレス負荷群に分け、60分の拘束ストレスを行い、血液、脳を採取した。血中BHB濃度を測定し、ストレス負荷群を低BHB濃度群、高BHB濃度群に分け、非ストレス負荷群、低BHB濃度群、高BHB濃度群で脳内NLRP3活性を測定した。次に、ストレスによる血中BHB濃度の差が不安・うつ病様行動と脳内の炎症指標に関連するか否かを検証するため、社会敗北ストレスを加え作成したうつ病モデルマウスにOpen field test (OFT)、Forced swim test (FST)、Social interaction test (SIT)の行動試験を行った。その後60分の拘束ストレスを負荷し、血中BHB濃度と脳内NLRP3活性を測定した。ストレス負荷群を低BHB濃度群、高BHB濃度群に分け、非ストレス負荷群、低BHB濃度群、高BHB濃度群の行動試験結果と脳内NLRP3活性を比較した。最後に、飢餓状態では脂肪酸代謝が亢進し血中BHB濃度が上昇し、グルコースの代替エネルギーとして脳で利用されることが知られている。そこで、60分の

拘束ストレスによる時間経過での飢餓状態の有無を確認するため、ストレス負荷群へ60分の拘束ストレスを加える前に血液採取したベースライン群を設けた。ベースライン群の血液採取を行った後に、ストレス負荷群に60分の拘束ストレスを加え、非ストレス負荷群とストレス負荷群の血液採取を行い、血中BHB濃度とグルコース濃度測定を行った。

結 果

60分の拘束ストレス負荷群では、非ストレス負荷群と比較し有意な血中BHB濃度の上昇を認めた。また、高BHB濃度群で有意な血中BHB濃度の上昇、脳内NLRP3活性の上昇を認めた。次に、10日間の社会敗北ストレスを与えると非ストレス負荷群と比較しストレス負荷群で有意に抑うつ・不安行動は増加した。その後60分の拘束ストレスを与えて判別した高BHB濃度群で有意な血中BHB濃度の上昇、脳内NLRP3活性の上昇、抑うつ・不安行動の増加を認めた。一方、非ストレス負荷群と比較し低BHB濃度群では有意な血中BHB濃度の上昇は認めなかったが、脳内NLRP3活性の上昇は認めず、抑うつ・不安行動はOFTのみでしか増加しなかった。血中BHB濃度と脳内NLRP3活性は有意に相関した。最後に、時間経過による飢餓状態の有無を確認するための実験ではベースライン群、非ストレス負荷群と比較しストレス負荷群では有意に血中BHB濃度の上昇を認めた。ベースライン群と比較し非ストレス負荷群、ストレス負荷群では血中グルコース濃度の低下は認めなかった。

考 察

本研究を実施する前は、ストレスに反応したBHB濃度の上昇が大きいほど脳内NLRP3活性や抑うつ・不安行動が抑制されるなど治療的に働くのではないかと予想していた。しかし、本実験により、抑うつ・不安行動を示すストレスに脆弱なものは脳内NLRP3活性は高いが予想に反して血中BHB濃度も高く、脳内NLRP3活性に並行して血中BHB濃度も上昇する結果となった。このことから、ストレス下で血中BHB濃度が高いことは、ストレス脆弱性を示している可能性が考えられる。

結 論

ストレスは血中BHB濃度を上昇させ、脳内NLRP3活性も上昇させることが確認された。ストレス下で血中BHBが高いと、脳内NLRP3活性の上昇を認め、抑うつ・不安行動を示すことから、ストレス脆弱性の指標となる可能性が示唆された。