

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06576

研究課題名（和文）ストレスによる鉄代謝異常誘導の分子機序と脳機能変化との関連の解明

研究課題名（英文）Elucidation of molecular basis underlying stress-induced iron dysregulation and its behavioral relevance

研究代表者

北岡 志保 (Kitaoka, Shiho)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：00545246

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：長期間ストレスにさらされたり、非常に強いストレスを受けると、私たちの体に様々な変化が起こり、病気の発症や悪化に繋がると考えられている。長期間のストレス曝露が貧血を誘導することに着目し、本研究を実施した。ストレスの繰り返しは鉄欠乏性貧血を誘導した。また、血液中の鉄量の減少には炎症性サイトカインであるインターロイキン-6 (IL-6) の関与が示された。IL-6が貧血を誘導する機序は知られているが、これとは異なる機序が関与することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

教育機関に勤務する医師の中には、ストレスが原因で貧血の症状を呈する学生が存在すると推測されていた。本研究成果では、ストレスによる血清鉄の減少を鉄補充では改善できないことも示している。つまり、安易にサプリメントなどで鉄を摂取しても治療効果が得られない。つまり、ストレスによる貧血の治療には適切な方法を選択する必要があることを示唆している。

研究成果の概要（英文）：Prolonged and excess stress induces various dysfunctions in our body, leading to the development and exacerbation of diseases. In this study, we focused on anemia induced by chronic stress. We found that chronic stress induces iron deficiency anemia and interleukin-6 (IL-6), one of the inflammatory cytokines, is involved in reducing serum iron in mice. Although it is well-known how IL-6 induces anemia, chronic stress induces it through a different mechanism.

研究分野：神経薬理学

キーワード：ストレス 鉄 IL-6

## 1. 研究開始当初の背景

うつ病は、21世紀最大の経済損失を与える疾患と推測され、自殺の最大のリスク因子である。これまで、モノアミンなどの神経伝達物質が病態に関与することが示唆され、うつ病の病態における「モノアミン仮説」に基づく治療薬が開発されてきた。しかし、既存の治療薬では奏功しない患者が認められ、病態解明とその治療法の開発が急務である。社会や環境から受けるストレスが適度であれば、交感神経系や内分泌系の活性化を介して、ストレスに適応することが可能である。しかし、過度なストレスやストレスの遷延化は心身の機能を変容し、うつ病をはじめ多様なストレス関連疾患のリスク因子となる。そのため、動物に繰り返しストレスを与える「反復社会挫折ストレスモデル」がうつ病の動物モデルとして用いられている。申請者は、うつ病の動物モデルを用い、慢性ストレスが抑うつ行動を誘導するとともに、鉄欠乏性貧血を誘導することを見出した。この結果に合致し、臨床研究でも、うつ病患者で貧血の頻度が高いことが知られており、全身の鉄代謝制御による脳機能変化が示唆されるが、因果関係は不明である。さらに、神経変性疾患の発症、病態形成への鉄の関与については多数の報告がある一方、精神疾患への鉄の関与は不明である。

## 2. 研究の目的

社会や環境から受けるストレスは情動変容や認知機能の低下を誘導し、精神疾患の危険因子である。これに合致し、社会ストレスを繰り返し与えられた動物でも行動変化や認知機能の低下が観察される。そのため、このような動物を解析することにより、慢性ストレスがどのように脳機能を変化させるかを明らかにし、治療薬の開発に繋げることを目指す。また、慢性ストレスは循環器疾患や糖尿病などの危険因子でもあり、脳以外の組織も解析することで各種疾患の病態解明に繋がることが期待される。

## 3. 研究の方法

実験対象である成体の C57BL/6 マウスを、体格が優位で攻撃性の高い ICR マウスからの攻撃に、一日 10 分間、10 日間連続で曝露する。この攻撃により、C57BL/6 マウスは社会挫折を経験し、社会行動の抑制が認められるようになる。社会行動の抑制は、ICR が入った檻を設置したチャンパーに C57BL/6 マウスを投げ、ICR マウスとは反対の領域（社会忌避行動ゾーン）で過ごす時間で評価する。挫折を受けていない通常マウス（対照群）は、社会忌避行動ゾーンで過ごす時間は短い。一方、挫折を受けたマウス（挫折群）は、ICR マウスから速やかに逃避し、社会忌避行動ゾーンにおける滞在時間が長い。このように、慢性ストレスにより社会忌避行動が誘導される。その他、不安亢進・快感覚の消失、認知機能の低下など、うつ病患者と類似の情動変容が誘導される。

このように作出したマウスから脾臓、骨髄、肝臓、血液など鉄の恒常性維持に関与する組織を採取し、各種実験を実施した。

## 4. 研究成果

ストレスを繰り返し与えた動物の血液を調べ、ストレスが貧血を誘導することがわかった。貧血の原因はいくつか存在するため、ストレスが貧血を誘導する原因を精査したところ、鉄欠乏に起因することが明らかとなった。感染などにより炎症が生じると鉄欠乏性貧血となることが知られている。この現象は炎症性貧血と呼ばれ、炎症により産生されたインターロイキン - 6 (IL-6) が肝臓に作用すると、肝臓でヘプシジンが作られ、肝臓から血液への鉄の移動が妨げられる結果、鉄欠乏性貧血となる。そこで、肝臓のヘプシジンや鉄の量を調べた。急性のストレスは一過性に肝臓でのヘプシジンの発現を増加させたが、慢性ストレスによりヘプシジンの発現量はむしろ減少した。また、肝臓の貯蔵鉄は変化しなかった。以上の結果から、ストレスによる鉄欠乏性貧血の初期段階での IL-6 の関与が示唆された。この仮説に合致して、IL-6 欠損マウスで慢性ストレスによる鉄欠乏性貧血は誘導されなかった。これらの結果は、ストレスによる鉄欠乏性貧血の誘導には未知の機構が関与することを示唆する。血清鉄の減少により赤芽球でのトランスフェリン受容体の発現が代償的に増加する。そこで、赤芽球のトランスフェリン受容体の発現量とストレスによる行動変容の相関解析を行ったところ、血清鉄と不安の間に強い負の相関があることが示唆された。

また、血清鉄を補充するため、鉄剤を投与した。正常のマウスでは鉄剤投与による血清鉄の増加が観察されたが、ストレスに曝露したマウスでは血清鉄は変化しなかった。このとき、マウスの行動を評価したところ、ストレスに曝露したマウスの行動変化が増悪した。

以上の結果は、慢性ストレスは生体内の鉄の恒常性を破綻させ、鉄の利用障害を誘導することを示す。また、このような鉄の利用障害に IL-6 が関与するが、既知の機序とは異なる機序の関与が示された。

教育機関に勤務する医師の中には、ストレスが原因で貧血の症状を呈する学生が存在すると推測されていた。本研究成果では、ストレスによる血清鉄の減少を鉄補充では改善できないこと

も示している。つまり、安易にサプリメントなどで鉄を摂取しても治療効果が得られず、むしろ悪化する可能性がある。そのためには、本研究成果をさらに発展させ、ストレスによる貧血に対する適切な治療法の開発に繋げる必要がある。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kitaoka Shiho	4. 巻 173
2. 論文標題 Microglia regulate neuronal and behavioural functions under physiological and pathological conditions	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 153 ~ 157
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jb/mvac099	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Akiyama Satoshi, Nagai Hiroataka, Oike Shota, Horikawa Io, Shinohara Masakazu, Lu Yabin, Futamura Takashi, Shinohara Ryota, Kitaoka Shiho, Furuyashiki Tomoyuki	4. 巻 12
2. 論文標題 Chronic social defeat stress increases the amounts of 12-lipoxygenase lipid metabolites in the nucleus accumbens of stress-resilient mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-15461-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Sakate Risa, Nishiyama Masahiro, Fukuda Yu, Kitaoka Shiho, Furuyashiki Tomoyuki	4. 巻 149
2. 論文標題 The transcription factor Hhex regulates inflammation-related genes in microglia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 166 ~ 171
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jphs.2022.04.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kitaoka Shiho	4. 巻 148
2. 論文標題 Inflammation in the brain and periphery found in animal models of depression and its behavioral relevance	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 262 ~ 266
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jphs.2021.12.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 内山 奏, 平田 悠, 野村 和弘, Wijaya Hendy, 谷口 将之, 北岡 志保, 古屋敷 智之, 小川 涉
2. 発表標題 ストレスは骨格筋のC/EBP経路を介して筋萎縮を促進する
3. 学会等名 日本筋学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内山 奏, 平田 悠, 野村 和弘, Wijaya Hendy, 谷口 将之, 北岡 志保, 古屋敷 智之, 小川 涉
2. 発表標題 ストレスはC/EBP-KLF15経路を介して筋萎縮を促進する
3. 学会等名 日本糖尿病学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 叶 大森, 三好 晶雄, 牛谷 友栄, 角谷 学, 小西 康輔, 庄司 拓仁, 北岡 志保, 八木 秀司, 山本 靖彦, 小山 英則
2. 発表標題 慢性炎症メタボリックシンドロームモデルにおける認知機能障害の機序に関する検討
3. 学会等名 日本糖尿病学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内山 奏, 平田 悠, 野村 和弘, Wijaya Hendy, 谷口 将之, 北岡 志保, 古屋敷 智之, 小川 涉
2. 発表標題 ストレスはC/EBP-KLF15経路を介して筋萎縮を促進する
3. 学会等名 日本内分泌学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北岡 志保
2. 発表標題 社会ストレスによる情動変容における生理活性脂質の役割と産生機序
3. 学会等名 BPCNP/NPPP4学会合同年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北岡 志保
2. 発表標題 慢性ストレスによる情動変容における ミクログリアを起点とした脳内炎症の役割
3. 学会等名 第94回 日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北岡 志保
2. 発表標題 Chronic stress-induced behavioral changes through the neuron-microglia interaction
3. 学会等名 第95回 日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北岡 志保
2. 発表標題 The roles of inflammation in repeated stress-induced behavioral changes
3. 学会等名 生理学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北岡 志保、古屋敷 智之
2. 発表標題 慢性ストレスによる情動変化における ミクログリアを起点とした脳内炎症の役割
3. 学会等名 第42回 日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 北岡 志保、古屋敷 智之	4. 発行年 2021年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 129
3. 書名 実験医学 精神疾患の病因は脳だけじゃなかった	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------