

令和 2 年 6 月 29 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10273

研究課題名（和文）NLRP3の活性化抑制をターゲットとした精神疾患の新規治療薬の開発

研究課題名（英文）Development of novel therapeutic strategy for mental disorders targeting NLRP3 inflammasome

研究代表者

岩田 正明（IWATA, Masaaki）

鳥取大学・医学部・准教授

研究者番号：40346367

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：ストレスはうつ病をはじめとする様々な精神疾患の病態に影響を与える。これまでの研究でストレスはNLRP3と呼ばれる細胞内受容体によって感知され、その結果炎症を介して脳神経を障害する可能性を示してきた。そこで本研究においては、NLRP3の活性化を抑制することが知られる ヒドロキシ酪酸（beta-hydroxybutyrate: BHB）を用いて、治療的介入法の開発を行った。その結果、BHBは脳に直接働いて抗炎症作用、および抗うつ効果を発揮すること、またBHBを経口投与することで抗うつ効果を示すことも明らかとなった。今後実臨床において応用されることが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

国内におけるうつ病患者数は100万人を越えるとされ、社会経済的に大きな問題となっている。うつ病患者に対する治療の中心は抗うつ薬となるが、その薬理学的な作用機序はこの70年間変わっておらず、適切に抗うつ薬を使用したとしても約1/3の患者は改善しないと報告されている。本研究成果はこれまでの抗うつ薬とは異なり、ストレスによって引き起こされる脳内炎症を抑制するという全く新たなメカニズムに立脚したものであり、その効果が証明された意義は大きい。またBHBは生体内因性のケトン体であることから、今後身体的に負荷の少ない、自己治癒力を高めるうつ病治療法が確立されることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Stress affects the pathophysiology of various mental illnesses including depression. Previous studies have shown that stress can be perceived by an intracellular receptor called NLRP3, resulting in damage to the neurons through inflammation. Therefore, in this study, we developed a novel therapeutic intervention using  $\beta$ -hydroxybutyrate (BHB), which is known to suppress NLRP3 activation. As a result, it was clarified that BHB exerts an anti-inflammatory effect and antidepressant effect by directly acting on the brain, and that BHB oral administration shows antidepressant effect. BHB is expected to be the novel strategy for the treatment of depression.

研究分野：精神医学

キーワード：うつ病 ストレス 炎症 NLRP3 ヒドロキシ酪酸

1. 研究開始当初の背景

(1) 明らかになりつつある脳内炎症を基盤とした様々な精神・神経疾患

炎症は様々な精神疾患の病態に関与するとされる。例えば難治性うつ病患者においては炎症が強く、これらの患者に炎症抑制作用を有する物質が有効であることが示されている。またうつ病のみならず、統合失調症や発達障害、慢性疲労症候群、アルツハイマー病といった種々の精神・神経疾患にも炎症が関与していることが明らかになるなど、近年、慢性炎症に起因した様々な疾患の病態解明がなされるようになった。

精神疾患の発症に重要な役割を果たしているストレスは、脳内の免疫システムにより感知されて脳内炎症を引き起こすこと、その中心となる分子はNLRP3と呼ばれる細胞内パターン認識受容体であることを我々は突き止めた。NLRP3は幅広いシグナルを感知し、IL-1 $\beta$ を放出して炎症を引き起こす。例えばアミロイド $\beta$ はNLRP3に感知されて炎症を惹起しアルツハイマー病の病態に関与するなど、NLRP3は単一の疾患の発症にのみ関わる分子ではないことが分かってきた (Iwata et al. Brain Behav Immun, 2013, 右図)。そこでNLRP3を効率的に抑制する薬剤を開発することができれば、それは従来の疾病特異的な治療にとどまらず疾病横断的な革新的な新規治療薬となる可能性があると考えた。

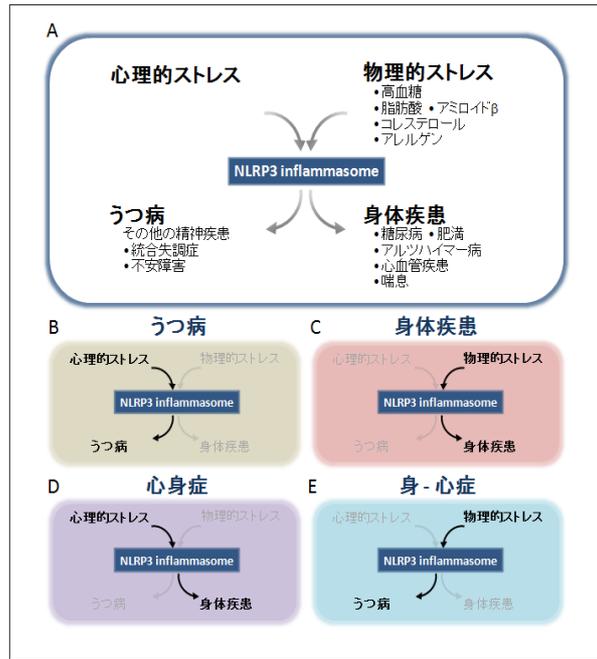


図1. NLRP3を中心とする様々な疾患

NLRP3インフラサソーム仮説 (A:全体像)、心理的ストレスはNLRP3を介してうつ病を (B:うつ病)、物理的ストレスはNLRP3を介して身体疾患を (C:身体疾患)、心理的ストレスはNLRP3を介して身体疾患を (D:心身症)、物理的ストレスはNLRP3を介してうつ病を (E:身-心症) 発症させる可能性が考えられる。

(2) NLRP3を活性化させる様々な候補分子と、疾病横断的な新たな治療戦略の重要性

ストレスはNLRP3を活性化させて炎症を引き起こすことを先に述べた。さらに種々の身体疾患、たとえば糖尿病、肥満、アルツハイマー病、心血管疾患、喘息は、それぞれの誘発物質 (高血糖、脂肪酸、アミロイド $\beta$ 、コレステロール、アレルゲン) がNLRP3に感知されて炎症を引き起こして疾病を発症・増悪させる。これらストレスや身体疾患は精神疾患の増悪因子であり、さらにNLRP3に感知されて炎症を引き起こすという共通項を有することから、「NLRP3-炎症系」という共通項を制御することができれば、疾病横断的な新たな治療法となると考えられる。

これまで我々は、ストレスは脳内でATP濃度を上昇させ、NLRP3に検出されることによりIL-1 $\beta$ 、IL-6、およびTNF $\alpha$ を放出して神経新生障害を引き起こすこと、またうつ病様の行動を誘発することを見出した (下図、Iwata et al., Biol Psychiatry, 2016)。これに対し、ATPの受容体であるP2X7受容体の阻害薬の投与や、放出されたIL-1 $\beta$ に対する中和抗体の投与がストレス因性のうつ病様行動に対して有効であり、またNLRP3KOマウスはストレスに対して耐性を示した。

その後、2015年に Youm YHらは Beta-hydroxybutyrate (BHB) が NLRP3 の活性化を抑制することを見出した( Nat Med, 2015 )。BHBは飢餓時に産生されるケトン体の一つで、脳への栄養を補給する生体内因性物質の一つである。そこで我々はうつ病モデルラットに BHB を投与したところうつ病様の行動が改善すること、またストレスにより上昇する IL-1 $\beta$  を抑制することが確認された。

先に示したように NLRP3 は多種多様な物質を感知して炎症を引き起こし、炎症関連疾患の発症および

悪化に影響を与える非常に critical な細胞内受容体である。炎症を誘発する NLRP3 は様々な精神疾患の病態にも関わっているものと考えられ、脳内炎症を抑制することにより中枢性疾患の発症や病態進行を抑えるという、脳内炎症仮説に立脚した新規の治療薬創出が望まれた。

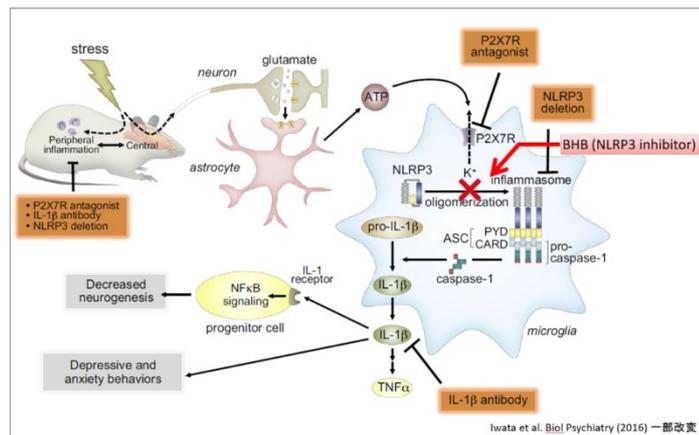


図2. うつ病のストレス仮説

ストレスは脳内のグルタミン酸を増加させる。グルタミン酸はアストロサイトに作用し、アストロサイトはグリオトランスミッターとしてATPを放出する。ATPはマイクログリアのNLRP3によって危険物質として認識され、炎症性サイトカインであるIL-1 $\beta$ を放出する。IL-1 $\beta$ は神経新生を障害し、うつ病様の行動を生じさせると考えられる。ATPの受容体であるP2X7受容体を阻害するとNLRP3の活性化、IL-1 $\beta$ の放出、神経新生の障害、およびうつ病様の行動が改善する。また放出されたIL-1 $\beta$ を中和抗体で無力化するとうつ病様の行動が改善する。NLRP3をノックアウトしたマウスはストレスに耐性を示す。

## 2. 研究の目的

これまで精神疾患は疾病単位で病態が異なると考えられ、治療法も個別に検討されてきた。しかし近年、精神疾患に限らず様々な疾患が「炎症」という共通の病態を介して発症することが明らかになってきた。本研究では炎症を引き起こす共通因子に着目して、その制御法の開発に取り組むことを目的とした。特に NLRP3 は多種多様な物質を感知して炎症を引き起こし、炎症関連疾患の発症および悪化に影響を与える非常に critical な細胞内受容体であるとして我々は着目した。これまで我々は NLRP3 抑制作用を有する BHB の皮下投与がストレス因性のうつ病様行動を改善させることを見出した。今後は従来の疾病特異的治療にとどまらず、疾病横断的な革新的な新規治療薬の開発に取り組むことを目的とした。

本研究では ( 1 ) ストレスによって誘発される抑うつ行動が、BHB の中枢への直接投与によって確実に行動を改善することを動物モデルを用いて確認する。また ( 2 ) 臨床応用を目指したうつ病モデル動物に対する BHB の経口投与による効果を検証する。

## 3. 研究の方法

慢性ストレスモデルにおいて BHB を前頭葉に 3 週間直接投与し、その後の行動を評価した。慢性ストレスモデルには chronic unpredictable mild stress (CUS) を用いた。また行動評価には forced swim test, open field test を用いた。前頭葉の組織は、ウエスタンプロット法により前頭葉に含まれる IL-1 $\beta$ 、TNF $\alpha$  の判定量を行った。またストレスの尺度として、血清中のコルチコステロン量を測定した。

また同じく慢性ストレスモデル動物に対して BHB を経口投与することで、( 1 ) 行動が改善すること、( 2 ) IL-1 $\beta$  の上昇を抑制すること、( 3 ) 有害事象を呈さないこと、を確認した。行動評価には elevated plus maze test, open field test を実施した。また IL-1 $\beta$  に対してはウエスタンプロット法を用いた。

#### 4 . 研究成果

3週間、前頭葉に少量の BHB を投与することにより、forced swim test において無働時間の減少が確認された。一方、open field test において行動量に変化を認めないことから、BHB の前頭葉への投与は抗うつ効果を呈するものと考えられた。更に前頭葉の炎症性サイトカイン量を測定したところ、慢性ストレスによって TNF $\alpha$  が増加するのに対し、BHB の前頭葉投与により抑制されることも明らかになった。また血清中のコルチコステロン量は、慢性ストレスによって濃度が低下することが明らかになり、また BHB の投与によってその変化は改善した。これらことから、前頭葉に少量の BHB を投与することでストレスによって引き起こされる行動および炎症関連物質の変化が改善することが明らかになった (Kajitani et al., Neuropsychopharmacol Rep., 2020)。

また慢性ストレスモデルに対する BHB の経口投与によっても、ストレスによって引き起こされるうつ病様変化、および炎症関連物質の変化が改善することが明らかになった(発表準備中)。

以上のことから、BHB は経口投与により抗うつ効果を発揮すること、また BHB は脳へ到達し、少なくとも前頭葉において抗炎症効果とともに抗うつ効果を発揮することが示された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 岩田正明	4. 巻 35
2. 論文標題 ヒドロキシ酪酸の抗うつ作用の発見	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BIO INDUSTRY	6. 最初と最後の頁 54-61
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 岩田正明	4. 巻 29
2. 論文標題 うつ病の炎症性神経障害仮説	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本生物学的精神医学会誌	6. 最初と最後の頁 163-167
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 岩田正明	4. 巻 4942
2. 論文標題 精神疾患に対する抗炎症療法の可能性	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本医事新報	6. 最初と最後の頁 40-47
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 Yamanashi Takehiko, Iwata Masaaki, Kamiya Naho, Tsunetomi Kyohei, Kajitani Naofumi, Wada Nodoka, Iitsuka Takahiro, Yamauchi Takahira, Miura Akihiko, Pu Shenghong, Shirayama Yukihiko, Watanabe Ken, Duman Ronald S., Kaneko Koichi	4. 巻 7
2. 論文標題 Beta-hydroxybutyrate, an endogenous NLRP3 inflammasome inhibitor, attenuates stress-induced behavioral and inflammatory responses	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-017-08055-1	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 該当する

1. 著者名 岩田正明	4. 巻 34
2. 論文標題 炎症仮説に基づく新たなうつ病治療の可能性	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 精神科	6. 最初と最後の頁 435-443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 岩田正明	4. 巻 6
2. 論文標題 うつ病の炎症性神経障害仮説	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 精神科臨床Legato	6. 最初と最後の頁 22-27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Kajitani Naofumi, Iwata Masaaki, Miura Akihiko, Tsunetomi Kyohei, Yamanashi Takehiko, Matsuo Ryoichi, Nishiguchi Tsuyoshi, Fukuda Saki, Nagata Mayu, Shibushita Midori, Yamauchi Takahira, Pu Shenghong, Shirayama Yukihiro, Watanabe Ken, Kaneko Koichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Prefrontal cortex infusion of beta hydroxybutyrate, an endogenous NLRP3 inflammasome inhibitor, produces antidepressant like effects in a rodent model of depression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology 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) 10.1002/npr2.12099	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17件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Tsunetomi K, Iwata M, Yamanashi T, Kajitani N, Nagata M, Miura A, Matsuo R, Nishiguchi T, Duman RS, Kaneko K.
2. 発表標題 Beta-hydroxybutyrate ameliorates depressive like behavior induced by the social defeat stress
3. 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kajitani N, Iwata M, Yamanashi T, Tsunetomi K, Miura A, Matsuo R, Nishiguchi T, Duman RS, Kaneko K.
2. 発表標題 Intracerebral infusion of beta-hydroxybutyrate, an endogenous NLRP3 inflammasome inhibitor, produces antidepressant like effects in a rodent model of depression.
3. 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩田正明
2. 発表標題 精神疾患の新しい創薬ターゲットを多角的に考察する：炎症仮説に基づくうつ病の新たな治療の可能性
3. 学会等名 第114回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩田正明
2. 発表標題 炎症仮説に基づくうつ病の新たな治療の可能性
3. 学会等名 第15回日本うつ病学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩田正明
2. 発表標題 うつ病・疼痛におけるインフラマソーム・ミクログリアを介した病態機構
3. 学会等名 第40回日本生物学的精神医学会、第61回日本神経化学学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Naofumi Kajitani, Masaaki Iwata, Takehiko Yamanashi, Akihiko Miura, Kyouhei Tsunetomi, Saki Fukuda, Ryoichi Matsuo, Tsuyoshi Nishiguchi, Takahira Yamauchi, Ronald S. Duman, Koichi Kaneko
2. 発表標題 Central infusion of beta-hydroxybutyrate produces antidepressant like effects in the a rodent model of depression.
3. 学会等名 Neuroscience 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Akihiko Miura, Masaaki Iwata, Takehiko Yamanashi, Naofumi Kajitani, Kyouhei Tsunetomi, Saki Fukuda, Ryoichi Matsuo, Tsuyoshi Nishiguchi, Takahira Yamauchi, Ronald S. Duman, Koichi Kaneko
2. 発表標題 Oral administration of medium chain triglyceride produces antidepressant effects in rats via the elevation of beta-hydroxybutyrate.
3. 学会等名 Neuroscience 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kyouhei Tsunetomi, Masaaki Iwata, Takehiko Yamanashi, Naofumi Kajitani, Akihiko Miura, Ryoichi Matsuo, Tsuyoshi Nishiguchi, Naho Kamiya, Saki Fukuda, Koichi Kaneko
2. 発表標題 Beta-hydroxybutyrate, an endogenous NLRP3 inhibitor, ameliorates the activation of astrocyte in the rat hippocampus caused by immobilization stress.
3. 学会等名 Neuroscience 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岩田正明
2. 発表標題 免疫学的な知見から
3. 学会等名 第27回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岩田正明
2. 発表標題 うつ病の炎症性神経障害仮説
3. 学会等名 第39回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yamanashi T, Iwata M, Tsunetomi K, Kajitani N, Nagata M, Miura A, Matsuo R, Nishiguchi T, Duman RS, Kaneko K.
2. 発表標題 Beta-hydroxybutyrate attenuates anxiety-related behavior in PTSD model rodents.
3. 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Matsuo R, Iwata M, Kajitani N, Yamanashi T, Tsunetomi K, Shibushita M, Miura A, Nishiguchi T, Kaneko K.
2. 発表標題 Subcutaneous administration of beta-hydroxybutyrate produces antidepressant like effects in a rodent model of depression caused by interferon- $\gamma$ .
3. 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kajitani N, Yamauchi T, Iwata M, Muira A, Yamanashi T, Kamiya N, Tsunetomi K, Nagata M, Shibushita M, Matsuo R, Nishiguchi T, Watanabe K, Kaneko K.
2. 発表標題 NLRP3 may not be related to the pathological specific features of schizophrenia.
3. 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩田正明
2. 発表標題 うつ病における神経炎症の役割
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩田正明
2. 発表標題 NLRP3の活性化抑制をターゲットとした精神疾患の新規治療薬の開発
3. 学会等名 第41回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩田正明
2. 発表標題 これからのうつ病治療：炎症から考える治療
3. 学会等名 第16回日本うつ病学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩田正明
2. 発表標題 精神疾患の病態にDAMPsは関与するのか？
3. 学会等名 第49回日本神経精神薬理学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔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
研究協力者	山梨 豪彦 (YAMANASHI Takehiko)	鳥取大学・医学部精神科・助教  (15101)	
研究協力者	三浦 明彦 (MIURA Akihiko)	鳥取大学・医学部精神科・助教  (15101)	
研究協力者	梶谷 直史 (KAJITANI Naofumi)	鳥取大学・医学部精神科・助教  (15101)	
研究協力者	松尾 諒一 (MATSUO Ryoichi)	鳥取大学・医学部精神科・助教  (15101)	
研究協力者	西口 毅 (NISHIGUCHI Tsuyoshi)	鳥取大学・医学部精神科  (15101)	
研究協力者	常富 恭平 (TSUNETOMI Kyohei)	鳥取大学・医学部精神科  (15101)	
研究協力者	永田 真友 (NAGATA Mayu)	鳥取大学・医学部精神科  (15101)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	渋下 碧  (SHIBUSHITA Midori)	鳥取大学・医学部精神科  (15101)	
研究協力者	村上 周明  (MURAKAMI Shumei)	鳥取大学・医学部精神科  (15101)	