

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

岩田正明

鳥取大学 医学部 脳神経医科学講座 精神行動医学分野

【研究の背景】

これまで精神疾患は疾病単位で病態が捉えられ、その病態に基づいた疾病ごとの治療薬が開発されてきた。しかし近年、種々の精神疾患は「炎症」という共通の病態により発症または修飾される可能性が示唆されるようになった。炎症をひき起こすメカニズムのうち、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。そこで、炎症惹起の中核となる NLRP3 の活性化抑制を創薬ターゲットとすることで、様々な精神疾患の予防および治療に役立つことが期待される。

【目 的】

このような背景のもと、我々は NLRP3 の抑制作用を有する Beta-hydroxybutyrate (BHB) に注目し、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する。BHB は飢餓時に生体内で産生されるケトン体の一種であること、また血液脳関門を容易に通過することから、従来の抗うつ薬に比べより安全で臨床応用に適した物質であると考えられる。我々は特にうつ病に注目し、モデル動物を用いて検証した。

【方 法】

これまで BHB の皮下投与がうつ病モデル動物において抗うつ効果を示すことを我々は見出した。そこで本研究では臨床応用を見据え、①BHB の経口投与により同様の抗うつ効果が得られるのか、②BHB は脳内の炎症を抑制することで抗うつ効果を示すと想定しているが、実際に脳の特定位位に投与することで改善が得られるのか、を検証した。

経口投与実験では、慢性予測不能ストレスモデル (Chronic Unpredictable Stress: CUS) を用い、コントロール (水投与) 群、CUS (水投与) 群、CUS (BHB 0.625% 投与) 群、CUS (BHB 0.125% 投与) 群、CUS (BHB 0.25% 投与) 群で比較した。行動は強制水泳試験 (Forced Swim Test: FST)、高架式十字迷路試験 (Elevated Plus Maze test: EPM)、オープンフィールド試験 (Open Field Test: OFT) にて評価した。

また中枢投与実験では、前頭葉 pre limbic 部位、および海馬 DG 部位に対して浸透圧ポンプを用いて6週間連続投与し、CUS における抗うつ効果を検証した。行動指標は上記と同じ FST、EPM、OFT を用いた。

【結 果】

経口投与実験では、まず投与した BHB 濃度依存性に血中 BHB 濃度が上昇することを確認した。さらに、BHB による抗うつ・抗不安効果を認めたが、濃度依存性に効果を示すのではなく、比較的 low 用量 (0.625~1.25%) の BHB で最も効果が高く、一方で 2.5% BHB では抗うつ効果を認めないことが分かった。また中枢投与実験では、前頭葉投与において抗うつ効果を認めた一方で、海馬投与での抗うつ効果は認められなかった。

【考 察】

経口投与実験において、高濃度の BHB では抗うつ効果を認めなかった。BHB は炎症性サイトカインの放出を抑制すると考えられているが、少量の炎症性サイトカインは栄養因子の放出などポジティブな効果も持つことから、極端に抑制することは好ましくないのではないかと推察された。また中枢投与実験においては海馬での効果が確認できなかったが、これは部位による違いであるのか、あるいは海馬においても濃度により効果の違いがあるのか、今後検証する必要がある。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

現代社会は強いストレスにさらされざるを得ない環境にあり、それに伴い精神疾患を発症する患者が増えていると言われる。また現代の飽食の時代において、様々な生活習慣病は慢性炎症を引き起こすことも知られるようになった。これら現代の生活スタイルから発症する様々な疾患に対し、脳内炎症仮説に基づき、特定の疾病にターゲットを限定しない疾病横断的な新規治療薬の開発を目指す点において、本研究は革新的な取り組みであると考えられる。また BHB 関連物質を用いた治療は極めて高い汎用性を持つ可能性があり、我々の研究が他分野における疾病治療研究に応用されることも期待される。

【参考・引用文献】

1. Iwata M, Ota KT, Duman RS. The inflammasome: Pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. *Brain Behav Immun.* 31:105-14. (2013)
2. Iwata M, Ota KT, Li XY, Sakaue F, Li N, Dutheil S, Banasr M, Duric V, Yamanashi T, Kaneko K, Rasmussen K, Glasebrook A, Koester A, Song D, Jones KA, Zorn S, Smagin G, Duman RS.: Psychological Stress Activates the Inflammasome via Release of Adenosine Triphosphate and Stimulation of the Purinergic Type 2X7 Receptor. *Biological Psychiatry.* 80:12-22. (2016)
3. Yamanashi T, Iwata M, Kamiya N, Tsunetomi K, Kajitani N, Wada N, Iitsuka T, Yamauchi T, Miura A, Pu S, Shirayama Y, Watanabe K, Duman RS, Kaneko K. Beta-hydroxybutyrate, an endogenous NLRP3 inflammasome inhibitor, attenuates stress-induced behavioral and inflammatory responses. *Scientific Rep.* 7:7677. (2017)