

## 生体試料を用いた客観的ストレス度測定法の開発

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】

2015年に施行された改正労働安全衛生法により、日本においてストレスチェック制度が開始された。労働者本人の抱えているストレスを早期に把握し改善につなげる可能性がある点で非常に有用と考えられる一方、主観的に感じているストレスの度合いと疾病とが直接結びつくかは明確ではない。ストレスはうつ病や統合失調症といった精神疾患をはじめ、喘息やアトピー性皮膚炎、心血管疾患の発症など実に様々な疾患の誘因となりうる。ストレスを客観的に測定し、また将来の疾病への発展を予測することができれば、早期に介入し未病での対応ができる可能性がある。

### 【目 的】

本研究では、血液という生体試料を用いて客観的なストレス度の測定を可能とする手法を開発する。ストレスによって脳内の炎症誘発性受容体「NLRP3」が活性化されるが、本研究では NLRP3 の活性を抑制することで知られるβ-ヒドロキシ酪酸(beta-hydroxybutyrate: BHB)をターゲットとする。ストレスによって活性化される NLRP3 と血液中 BHB の相関を調査することで、血液中BHBがストレスを反映した生体試料となりうるかを検討する。

### 【方 法】

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、血中 BHB 濃度を測定した。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。

### 【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 活性は有意に関連した。

## 【考 察】

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 活性および血中 BHB 濃度がともに高く、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。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究により、ストレスは血液中のBHB濃度を上昇させること、また血液中BHB濃度が高いことは、ストレス脆弱性と関連している可能性が示唆された。今後、本研究結果を広く国民が利用できるようにストレスチェック制度との併用の取り組みを国に提言するなど働きかけることで、より早期にストレスによって引き起こされる疾患の「未病への介入」が可能となることが期待される。本研究により得られた知見は、以下の Neuropsychopharmacol Rep. 2021 で報告した。

## 【参考・引用文献】

Nishiguchi T, Iwata M, Kajitani N, Miura A, Matsuo R, Murakami S, Nakada Y, Pu S, Shimizu Y, Tsubakino T, Yamanashi T, Shinozaki G, Tsubota J, Shirayama Y, Watanabe K, Kaneko K.: Stress increases blood beta-hydroxybutyrate levels and prefrontal cortex NLRP3 activity jointly in a rodent model. Neuropsychopharmacol Rep. 2021 Jun;41(2):159-167. doi: 10.1002/npr2.12164.