127 脳代謝リモデリングに着目したストレス病態の解明

永井 裕崇

【目的】社会や環境より受けるストレスはうつ病のリスクとなる。うつ病には脳代謝変容の関与が知られるが、その実態や機序、意義については不明な点が多い。我々はこれまで、マウスの慢性社会挫折ストレスを用いて、ストレスが前頭前皮質を中心とした多様な神経回路や代謝を独立に変化させ認知情動変容を招くことを示唆してきた。そこで本研究では、認知情動変容と関連する前頭前皮質の代謝変容の実態やその神経回路機序を明らかにすることを目的とした。さらに、前頭前皮質の機能変化には脳内や末梢の炎症も重要である。そこで前頭前皮質の代謝変化とミクログリアの活性化との間の因果関係解明や、ストレスによる末梢免疫臓器における炎症病像を担う分子機序解明も目的とした。

【方法】マウスの社会挫折ストレスを用いて、前頭前皮質に生じる代謝変化を質量分析イメージングにより調べた。さらに、前頭前皮質において糖輸送体の発現抑制を行い、認知情動変容を抑制した上で代謝変化を調べ、認知情動変容や糖代謝変容と関連する代謝プロファイルを調べた。並行して、ストレスによるミクログリア活性化に対する神経細胞糖代謝変容の関与を調べた。前頭前皮質と海馬がストレスによる共通した代謝物質変化を示すことに基づき、海馬から前頭前皮質に投射する神経回路特異的に糖輸送体を発現抑制し、認知情動変容への影響を調べた。ストレス後に末梢免疫臓器である骨髄や脾臓を回収し、細胞動態や脂質代謝物プロファイルを調べた。

【結果】慢性社会挫折ストレスが前頭前皮質において六炭糖一リン酸と NADH/NAD 比の亢進を生じることを見出した。糖輸送体発現抑制により六炭糖一リン酸の亢進は抑制できなかったものの NADH/NAD 比は抑制されたことから、NADH/NAD 比、すなわち還元ストレスが認知情動変容と関連することが分かった。また、糖輸送体発現抑制によりミクログリア活性化が一部抑制され、そのため、ストレスによる代謝変容がミクログリア活性化に寄与することが分かった。海馬から前頭前皮質神経回路における糖輸送体発現抑制はストレスによる認知機能低下を抑制したことから、ストレスによる海馬―前頭前皮質回路における糖代謝変容がストレスによる認知機能低下を招くことが示唆された。このことは、ストレスによる認知情動変容において、特異的神経回路の代謝変化が重要であることを世界に先駆けて示すものである(下図)。さらに、ストレスにより骨髄や脾臓において抗炎症性脂質メディエーターの減少やリンパ球―骨髄性細胞シフトが生じることを見出した。すなわち、内因性抗炎症性脂質メディエーターの減少がストレスによる末梢炎症病像の形成に寄与する可能性が示唆された。以上の知見は、ストレスによる脳代謝リモデリングの実態や機序、意義の解明に資する。

慢性社会ストレスによる認知機能障害は海馬―前頭前皮質神経回路における糖輸送体依存的である

