

京都大学	博士（医学）	氏名	宮尾真理子
論文題目	Prior exposure to stress exacerbates neuroinflammation and causes long-term behavior changes in sepsis (敗血症発症前のストレスは脳内神経炎症を増悪させ長期的行動を変容させる)		
(論文内容の要旨)			
<p>敗血症患者の救命率は、近年の医学の進歩により著しく改善した。一方で、敗血症回復後に起こる抑うつや不安、認知機能障害などの中枢神経症状による長期予後への悪影響が、解決すべき課題として注目されている。近年、この敗血症後中枢神経障害の主な原因として脳内神経炎症の関与が報告されているが、その詳細な機序は十分に解明されていない。そこで、本研究では、脳内神経炎症を引き起こすことが知られている心理的ストレスに着目し、事前の心理的ストレス負荷が敗血症誘発性神経炎症と中枢神経症状に及ぼす影響について、不眠ストレスモデルマウスを用いて検証を行った。</p> <p>9-11週齢のBalb/c雄マウスに、不眠ストレスとして湿潤させた床敷に2日間曝露した。全身性炎症刺激(リポポリサッカライド(lipopolysaccharide:LPS)腹腔内投与)を与え、4時間後の脳および肺の炎症性サイトカイン(IL-1α、IL-1β、TNFα、IL-6)の発現をRT-PCRを用いて比較検証した。LPS投与4時間後の大脳皮質において、事前の心理的ストレス負荷はIL-1β、IL-6およびTNFαのmRNA誘導を有意に増加させた。また、他の敗血症モデルマウスとして盲腸結紮穿孔刺(cecal ligation and puncture:CLP)を施行したマウスでも同様の実験を行った。LPS同様に、CLP誘発性IL-1βおよびIL-6のmRNA発現は心理的ストレスにより有意に上昇した。一方、脳とは対照的に、肺ではLPS誘導性の炎症性サイトカインの発現は、心理的ストレスによって有意に増加することはなかった。そこで、炎症性分子誘導に関与するNF-κB活性についてELISAを用いて検証した。その結果、心理的ストレス負荷は脳でのみNF-κB転写を有意に異常活性化させることが示された。続いて、脳組織をミクログリアの特異的マーカーであるIba-1(Ionized calcium-binding adapter molecule-1)抗体を用いて染色し、ミクログリアの形態学的変化を評価した。大脳皮質において、心理的ストレスを負荷した群では、肥大した細胞体と肥厚した突起を示す活性型ミクログリアが観察され、これらの変化はLPS投与によりさらに増大した。最後に、心理的ストレス負荷により増悪した神経炎症が敗血症後の長期的臨床経過に及ぼす影響を調べるため、LPS投与後に行動解析を行った。心理的ストレスの事前負荷は、敗血症後マウスにおいて恐怖条件付けテストにおけるfreezing(すくみ行動)および明暗テストにおける暗室での滞在時間を有意に増加させ、不安様行動を悪化させることが示された。また、強制水泳試験では、うつ様行動の指標である不動時間がストレス群で延長する傾向を認めた。</p> <p>以上より、本研究では敗血症モデルマウスにおいて、事前の心理的ストレスが脳内神経炎症反応を悪化させ、長期中枢神経症状悪化に寄与することを明らかにした。また、この心理的ストレス下の脳内炎症反応には、主に大脳皮質に分布するミクログリアの異常活性化が関与している可能性が示唆された。これらの研究結果は、ヒトにおける敗血症後の長期的な中枢神経障害を改善させるための新たな予防、治療法開発に貢献することが期待できる。</p>			

(論文審査の結果の要旨)
<p>敗血症誘発性の脳内神経炎症は、敗血症後の抑うつや不安、認知機能障害等の中枢神経症状の主な原因と見なされている。本研究では、脳内神経炎症を引き起こす心理的ストレスに着目し、事前の心理的ストレス負荷が敗血症時の脳内炎症と中枢神経障害に及ぼす影響について、不眠ストレスモデルマウスを用いて検証した。</p> <p>事前の心理的ストレスへの曝露は、lipopolysaccharide(LPS)誘発性IL-1β、IL-6およびTNFαのmRNA誘導を有意に増加させ、盲腸結紮穿孔刺誘発性IL-1βおよびIL-6のmRNA発現を有意に上昇させた。加えて、炎症性分子誘導に関与するNF-κB活性は、心理的ストレスは脳でのみ有意に異常活性化させることが示された。Iba-1抗体を用いた免疫組織学的検査では、心理的ストレスを負荷した群において、活性型ミクログリアが観察され、LPS投与によりさらなる増悪を認めた。また、行動解析において、心理的ストレスの事前負荷は敗血症後マウスの不安様行動を増悪し、LPS投与一ヶ月後の抑うつ様行動を悪化させる傾向が示された。</p> <p>以上の結果より、敗血症発症前の心理的ストレスは、脳内神経炎症反応を悪化させ、敗血症後の長期的な行動変容をもたらすことを明らかにした。</p> <p>以上の研究は敗血症性脳内炎症の病態解明に貢献し、敗血症後の中枢神経症状進行の予防・治療に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和5年12月22日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>
要旨公開可能日： 年 月 日以降