

論文内容の要旨

氏 名	川崎 亮平
題 名 β-hydroxybutyrate suppresses pathological changes of blood-induced arthropathy in rats （和 訳） β-ヒドロキシ酪酸はラットにおける血液暴露に起因する関節障害の病理学的変化を抑制する 血友病関節症は関節内血液暴露が引き金となって発症する。関節症発症予防には十分な補充療法による出血の低減が必須だが、血液暴露後の炎症反応を軽減する治療法は未だ確立されていない。β-ヒドロキシ酪酸（BHB）は、インフラマソームの活性を抑えることで IL-1β の分泌を抑制する。IL-1β は血友病性関節症を発症・進展させる因子の一つであることから、本研究では血液暴露に起因する関節症に対する BHB の作用を評価した。 ラットの関節内へ自己血を繰り返し注入することで関節腫脹が引き起こされた。ケトン食（高脂肪、低炭水化物）を給餌された群では血中 BHB 濃度が上昇し、関節腫脹が抑制された。組織学的にも、血液注入により亢進した関節周囲組織の線維化及び炎症性細胞の浸潤が、ケトン食給餌により有意に抑制された。さらに、血液注入により関節周囲組織でのインフラマソーム関連タンパク質（ASC、NLRP3）陽性細胞数及び炎症性サイトカイン（IL-1β、TNF-α、IL-6）陽性細胞数が増加したが、ケトン食給餌によりその数が減少した。BHB 投与実験では、BHB を腹腔内に単回投与することで血中 BHB 濃度が上昇し、関節腫脹が抑制された。BHB が投与されていないラットの関節に、BHB が投与されたラットの血液を注入した場合も同様に関節の腫脹が抑えられたことから、関節内 BHB 濃度上昇が関節保護に重要と考えられた。In vitro 実験では、血液暴露により THP-1 細胞株由来マクロファージ培養上清中の IL-1β 濃度が上昇し、BHB を添加することで培養上清中の IL-1β 濃度が有意に低下した。血液暴露により増加した IL-1β の mRNA 発現が BHB 添加に変化がなかったことから、BHB は IL-1β の分泌を抑制したことが考えられた。 これらの結果から、BHB は IL-1β 分泌抑制を介して関節内炎症を抑制し、血液暴露に起因する関節症の進行を抑制すると考えられた。血中 BHB 濃度上昇は、血友病患者における関節内出血による関節症進行の予防に有効な治療法となる可能性がある。一方で、ケトン食は嘔吐や下痢の症状が認められることがあるため長期摂取には課題があると考ええる。そのため、出血が起こりやすい身体活動の数日前にケトン食療法を開始し、その後も一時的に継続する間欠的ケトン食療法は代替法として有効であるかもしれない。 （981 字）	