

思春期のストレスは神経エピジェネティクス機構の障害を引き起こし、 成体の行動パターン・神経系を障害する

名城大学大学院薬学研究科（小嶋仲夫研究科長）は、名古屋大学大学院医学系研究科（高橋雅英研究科長）、京都大学大学院医学研究科（湊長博研究科長）、ならびに米大学との共同研究により、本研究成果が、米科学誌サイエンス電子版（2013年1月18日発行）に掲載されることを公表しました。

1. 背景

成長・発達期である思春期での心理的ストレスなど、環境要因が遺伝子発現を変えることにより、脳の発達および成熟後の行動パターンに影響を与えます。この影響は成人になっても持続し、多様な精神疾患の発症に関わることから、予防法・治療法開発のため、その神経メカニズムの解明が急務とされてきました。

2. 研究成果

研究グループは、マウスは集団で生活しているのでグループ飼育するのが一般的ですが、あえて隔離飼育することによる心理的ストレス動物モデルを確立し、発表しました（*Int J Neuropsychopharmacol*, 14, 459-477(2011)）。このモデルでは、マウスを生後2週齢から7週齢まで長期に隔離飼育を行った結果、精神疾患様の顕著な行動異常および神経化学的変化が観察されました。

本研究では、精神疾患の発症に関わる可能性がある遺伝子DISC1を持ったマウスに対して、野生型マウスでは行動障害が観察されない程度の短期の隔離飼育をヒトの思春期にあたる時期（5-8週）に加えたときの、行動学的、神経化学的変化を観察しました（図1）。遺伝的要因のあるマウスを隔離飼育すると、成熟後に、刺激に対する反応性、情動性、注意力などに障害およびドパミン作動性神経系の異常が見られました。特に、中脳皮質系ドパミン作動性神経系と中脳辺縁系ドパミン作動性神経系が異なる影響を受けていることが明らかとなりました。

興味深いことに、意志決定や注意に関係する中脳皮質系ドパミン作動性神経系でのみ、ドパミンを産生するチロシンヒドロキシラーゼ遺伝子のDNAメチル化が増加、すなわち、DNA塩基配列の変化を伴わないのに遺伝子の発現が変化（エピジェネティックな変化）し、この酵素の発現量が減少していました。また、幻覚・妄想症状に関係する辺縁系だけ細胞外ドパミン量が刺激時に増えました。隔離飼育後に、通常飼育を20週（マウスの成体期）まで行っても、この変化は持続していました。この時、血中コルチコステロン（ストレスホルモン）量が増加しており、上記の行動障害および神経化学的異常は、グルココルチコイド受容体（コルチコステロンの受け手）を働かなくする拮抗薬RU38486によって正常化しました（図2）。一方、遺伝的要因を持っているだけでは成熟後に行動障害が見られませんでした。これらの結果から、精神疾患に関連する遺伝的要因があると、ストレスに脆弱となり、思春期のストレスはストレスホルモンを介して神経細胞の特異的な遺伝子に持続的な変化を引き起こす事で、成体期に持続的な行動異常をもたらすことがわかりました。

3. 今後の展開

成長・発達期のストレスと遺伝的要因との相互関係が、様々な精神疾患の発症に関わるということが知られています。今回のマウス実験系はそれらの精神疾患の発症前および前駆期を含む発症メカニズムの研究や、新たな予防法・治療法開発に有用と考えられます。例えば、ある遺伝的要因を持つ方

には、特定の環境要因を避けることによって、精神疾患を予防できる可能性があります。特に、グルココルチコイド受容体拮抗薬 RU38486 は幻覚・妄想症状を伴う難治性のうつ病性障害に対する治療薬としての試みがなされていることから、こうした疾患群に対する治療法開発に有用なツールと成る可能性もあります。

本研究は、文部科学省 学術フロンティア推進事業（2007年度-2011年度）によって実施され、また脳科学研究戦略推進プログラム（脳プロ）の一環として実施されました。

【論文題名】

Adolescent Stress-induced Epigenetic Control of Dopaminergic Neurons via Glucocorticoids

※米科学雑誌『Science（サイエンス）』電子版 2013年1月18日号に掲載

丹羽 美苗 1,3、疋田 貴俊 4、松本 友里恵 1,3、尾崎 紀夫 3、鍋島 俊隆 1,5,6 他

（1. 名城大学大学院薬学研究科薬品作用学、3. 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学、4. 京都大学大学院医学研究科メディカルイノベーションセンター、5. 名城大学学術フロンティア推進事業・比較認知科学研究所、6. 名城大学 寄附講座 地域医療薬局学）

図1

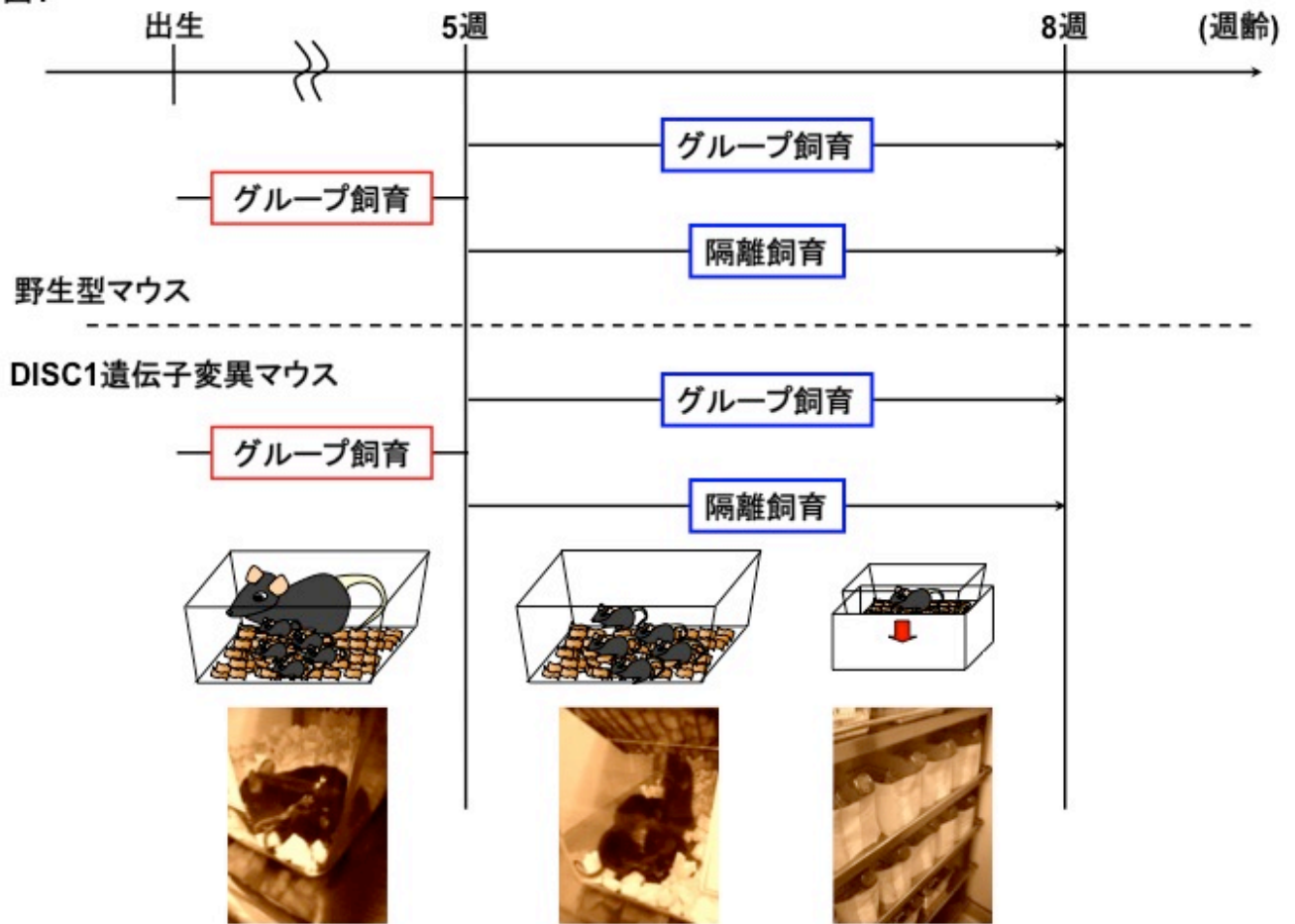


図2

