

ストレスに強い脳と弱い脳のメカニズム解明 ～うつ病の脳のしくみ解明へ前進～

概要

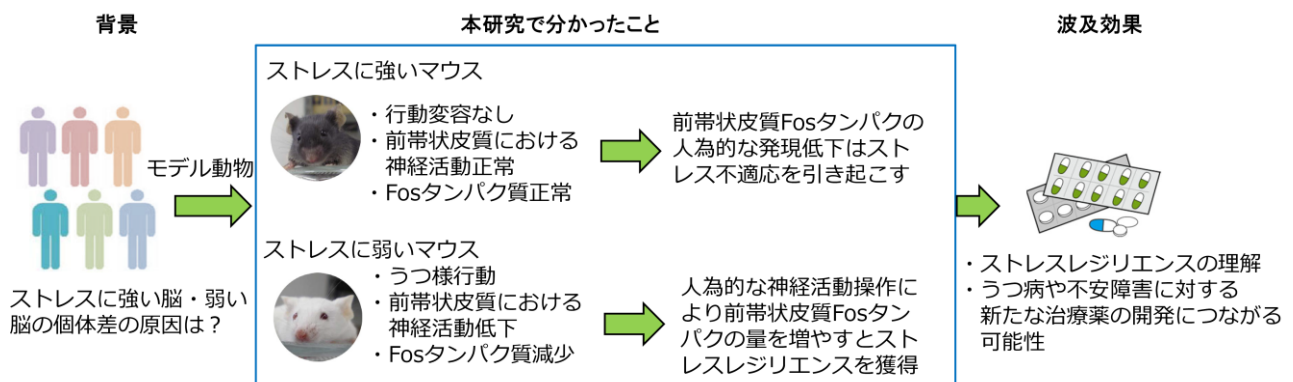
京都大学大学院医学研究科内田周作 特定准教授、稲葉啓通 同博士課程学生らの研究グループは、繰り返し心理社会的ストレスに晒された際に適応反応を示すか不適応反応（行動変容）を示すかの個体差を決定する脳内メカニズムを発見しました。困難や逆境に適応する能力（レジリエンス）を高める制御法の開発、ストレスが引き金となって発症するうつ病や不安障害の病態究明や新たな治療法の開発に繋がるのが期待できます。

私たち人間の脳には、ストレスを受けてもそれに適応するシステムが備わっているため、通常の生活を送ることができます。しかし一部の人は、心理社会的ストレスに適応することができずに精神疾患を発症してしまいます。このように、ストレスを感じる度合いは個人により異なりますが、その異なる原因はよく分かっていませんでした。

研究グループは、心理社会的ストレスに適応することのできないマウスと、適応することのできるマウスを用いて、これら2種類のマウスの脳内でどのような違いがあるのかを調べました。その結果、ストレスに弱いマウスでは、前帯状皮質とよばれる場所での神経活動が著しく低下していること、遺伝子の発現量を調節する Fos タンパク質が顕著に少ないことを突き止めました。一方、ストレスに強いマウスではこのような変化は認めませんでした。さらにうつ病患者の前帯状皮質における Fos の量も低下していました。そこで、ストレスに弱いマウスを用いて前帯状皮質における Fos タンパク質の量を人為的に増やす神経活動操作を行ったところ、ストレスに強いマウスになりました。逆に、ストレス強いマウスの前帯状皮質における Fos タンパク質の量を人為的に減らす遺伝子操作実験を行ったところ、ストレスに弱いマウスになりました。

今後さらに研究を進めることで、逆境でも前向きに生きることのできるストレスレジリエンスを高める制御法の開発、うつ病や不安障害の原因解明ならびに新たな治療法の開発が期待できます。

本研究成果は、2023年4月6日（日本時間）に、国際学術誌「*Science Advances*」に掲載されました。



1. 背景

近年のストレス社会を背景に、うつ病（注1）などの精神疾患を発症する人が急増しています。私たち人間の脳には、ストレスを受けてもそれに適応するシステムが備わっているため、通常の生活を送ることができます。しかし一部の人は、精神的・肉体的・社会的ストレスに適応することができずに精神疾患を発症してしまいます。このように、ストレスを感じる度合いは個人により異なりますが、その異なる原因はよく分かっていませんでした。ストレスを受けた脳内で起こっている変化を理解することは、レジリエンス(注2)を高める制御法の開発、うつ病や不安障害などの精神疾患の病態解明や予防さらには新規治療薬の開発に繋がると期待されます。

研究グループは、ストレス感受性の個体差構築の脳内メカニズムを明らかにすることを目的として、ストレスに強い系統のマウス(C57BL/6 マウス(B6 マウス))とストレスに弱い系統のマウス(BALB/c(BALB))をそれぞれレジリエンスモデル、感受性モデルマウスとして用いて、脳内のどこで起こるどのような変化が行動異常を引き起こす原因となっているのかについて検証しました。

2. 研究手法・成果

■ストレスに強いマウスと弱いマウス (図 1A)

遺伝的背景の異なる B6 マウスと BALB マウスに繰り返しの心理社会ストレスを5日間負荷し、その後、相手マウスに対する興味を評価する行動試験である社交性試験を行いました。その結果、ストレス負荷後の BALB マウスは相手マウスとの接触を嫌う（インタラクション時間の短縮）といった不安・うつ様行動の増加を認めました。一方、B6 マウスはストレスを負荷しても不安・うつ様行動の増加は観察されず、ストレスに強いレジリエンスマウスであることが確認できました。

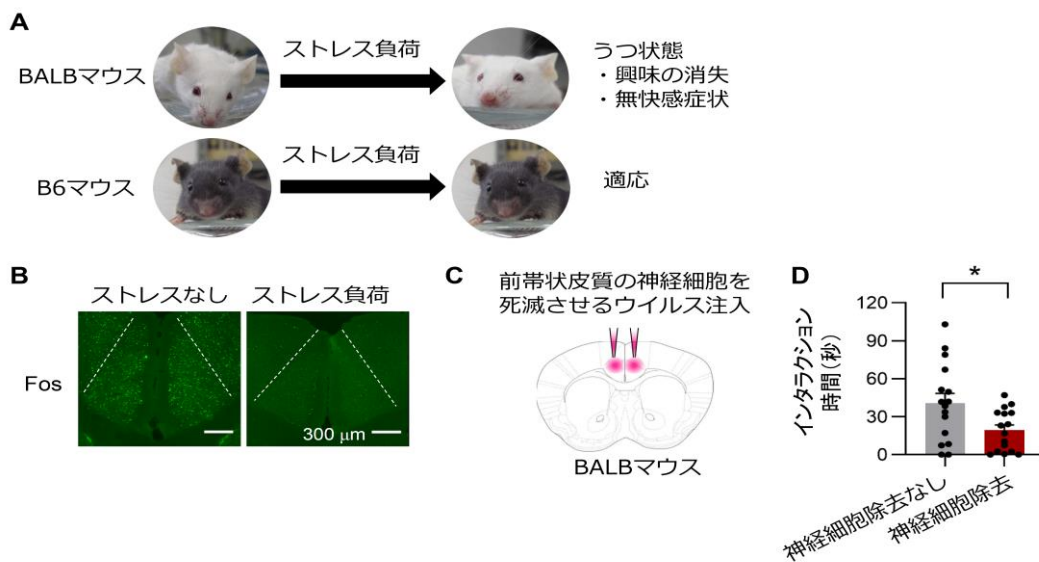


図 1 前帯状皮質はストレス負荷後の社交性異常に必須の脳領域

- BALB マウスをストレス感受性モデル、B6 マウスをストレスレジリエンスモデルとして用いました。
- ストレス負荷後の BALB マウスの前帯状皮質における神経活動マーカー Fos タンパクの発現量。ストレス負荷マウスにおける Fos シグナル（緑色）は顕著に低下していました。
- 前帯状皮質へのウイルス投与。
- BALB マウスの前帯状皮質における神経細胞を除去したところ、社交性が低下しました。

■ストレスに強いマウスと弱いマウスの脳内神経活動の差 (図1B)

ストレスに強いマウスと弱いマウスの脳内でどのような変化の違いがあるか、神経活動マーカーである Fos の発現量を定量することで検討しました。その結果、BALB マウスの前帯状皮質 (注3) において Fos タンパク質の量は顕著に減少していました。一方、ストレスレジリエンスを示す B6 マウスではそのような変化を認めませんでした。

■前帯状皮質はストレス適応に必須な脳領域 (図1C、D)

BALB マウス前帯状皮質における神経細胞を遺伝学的手法を用いて除去する実験を行ったところ、社交性の有意な低下を認めました。この結果から、前帯状皮質が社会性に重要な脳領域であることが示唆されました。

■ストレスに強い脳と弱い脳の脳内分子メカニズム (図2、図3)

ストレスに弱い BALB マウスとうつ病患者の前帯状皮質における遺伝子の発現量を網羅的に定量解析しました。その結果、c-fos 遺伝子の発現量は患者とモデルマウスに共通して発現量が低下していました。そこで、ストレスレジリエンスを示す B6 マウスの前帯状皮質において c-fos 発現量を低下させたマウス (ノックダウンマウス) を作製し (図2A)、軽度ストレス負荷後の行動を評価しました。その結果、Fos ノックダウンマウスはストレス適応することができずに社交性の低下を認めました (図2B、C)。

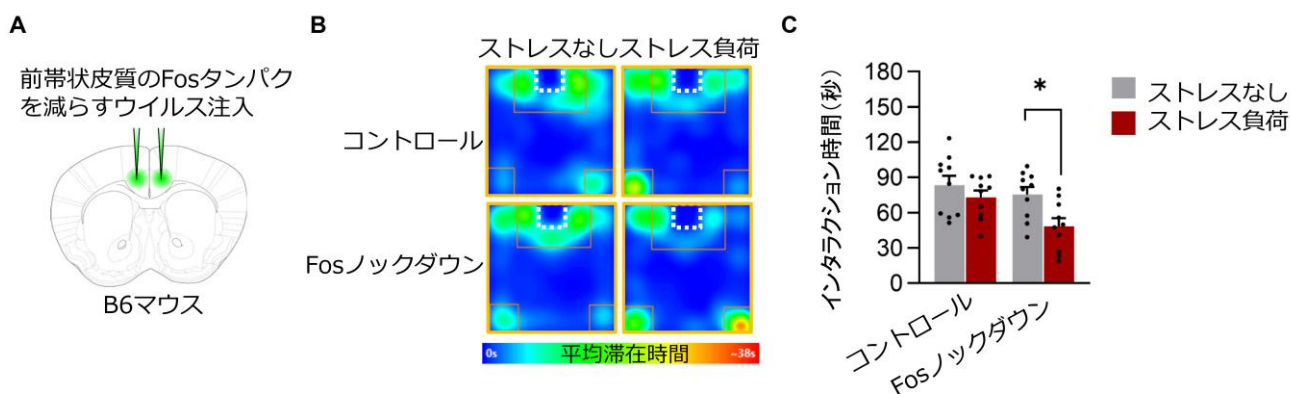


図2 前帯状皮質における Fos タンパク質の機能抑制 (ノックダウン) はストレス感受性を増大させる

- B6 マウス前帯状皮質へのウイルス注入。
- 社交性試験におけるマウスの滞在時間のヒートマップ。白い点線内に相手マウスがおり、その外側のオレンジ線内 (ターゲットゾーン) にテストマウスが滞在した時間をインタラクション時間として測定しました。
- ストレス負荷後の Fos ノックダウンマウスの社交性は有意に減少していました。

■ストレスに弱いマウスを強いマウスにすることに成功 (図3)

前帯状皮質における Fos タンパク質の量がストレスに強い・弱いを決定しているのが本当であれば、ストレスに弱い BALB マウスをストレスに強いマウスに変身させることができるはずですが。この検証のために、BALB マウス前帯状皮質の神経細胞細胞を人為的に活性化させることのできる技術を用いて、Fos タンパ

ク質を増加させました (図 3 A、B)。その結果、このマウスはストレスに晒されても社交性の低下を示すことなく、ストレスに強いレジリエンスマウスとなりました (図 3 C)。

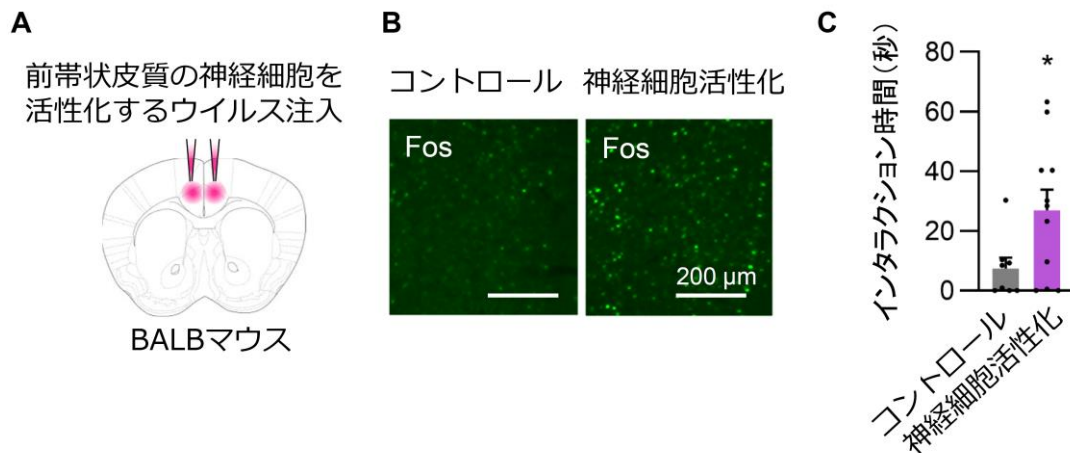


図 3 ストレスに弱いマウスの Fos 発現量を増やすと強いマウスになる

A. B6 マウス前帯状皮質へのウイルス注入。

B. 神経細胞活性化により Fos タンパク質発現が増大している様子。緑色のシグナルが Fos タンパク質。

C. 神経細胞活性化による Fos 発現増大はストレスを負荷しても社交性 (インタラクション時間) が維持されている。

3. 波及効果、今後の予定

今回の研究結果から、ストレスに強い脳と弱い脳の分子機構の一端が明らかとなりました。また、Fos の発現量を高める神経活動操作を施したマウスは、ストレスを受けてもうつ状態にならなかったという結果は、ストレスが引き金となって発症するうつ病や不安障害に対する治療法の開発につながる可能性があります。

しかし、ストレスは脳内の様々な場所の機能に影響を与えていると想定されているため、今回解析した脳の部位以外でも多くの異常が生じている可能性は十分に考えられます。また、うつ病や不安障害は単一の遺伝子のみで説明できる疾患ではなく、複数の因子が複雑に相互作用していると考えられています。今後は神経回路レベルでの解析やヒトを用いた多角的なアプローチにより、ストレスを受けた脳の全容解明ならびにうつ病の予防・診断・治療法の確立に向けた取り組みを推進していく必要があります。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会 科学研究費 (JP22H03532, JP21H00198, JP21K19707, JP21K15711, JP22K15625, JP21H00220, JP21H02588, JP21H05640, JP21K07593, JP21H02849, JP21H05173)、AMED (JP22ak0101136, JP22dm0307102)、塩野義製薬 (SK プロジェクト) の支援を受けて行われました。

SK プロジェクト: 京都大学と塩野義製薬株式会社は、精神疾患に対する画期的な新薬創製を目指して、「精神疾患治療のための創薬・医学研究プロジェクト (SK プロジェクト第 2 期)」を、2018 年 4 月より開始しました。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の理念のもと、アカデミアで蓄積した知識と技術を企業の保有する新薬創出のノウハウと融合する事で、産学連携による新規医薬品を開発することを目的としています。

<用語解説>

注1) うつ病

米国の操作的診断基準である DSM-5 では、「大うつ病性障害」(major depression) と呼ばれている。DSM-5 の診断基準は、「抑うつ気分」と「興味・喜びの喪失」の2つの主要症状が基本となる。「抑うつ気分」とは、気分の落ち込みや空虚感・悲しさなどである。「興味・喜びの喪失」とは、以前楽しめていたこと(趣味など)にも楽しみを見いだせない状態である。これら主要症状に加えて、「自分には何の価値もないと感じる無価値感」や「自殺念慮・希死念慮」などの症状がある。うつ病の病因・病態は多種多様であると想定されており、未だ効果的な治療法のないアンメットメディカルニーズの高い疾患である。

注2) レジリエンス

過度なストレスは不安障害や気分障害の発症リスクとなることが指摘されている。一方でストレスフルなイベントを体験した人すべてが発症するわけではない。むしろ多くの人々はストレスに適応することで精神的安定性を維持している。このようなストレスに対する予防あるいは緩衝要因としてのレジリエンスは、ストレスに暴露されても健康的な精神状態を維持する“抵抗力”と、困難な状況からの“回復力”の二側面を持つ概念と捉えられている。

注3) 前帯状皮質

前帯状皮質は大脳半球内側面の前部に存在し、記憶、認知、社会性、情動、痛みなどに関わる。

注4) c-fos 遺伝子、Fos タンパク

細胞への刺激にตอบสนองして速やかに発現が誘導される最初期遺伝子の1つ。そのため、c-Fos 遺伝子の発現(mRNA あるいはタンパク質レベル)は、脳内の機能的活性を評価するマーカー(神経活動マーカー)としても使用されている。

<研究者のコメント>

「うつ病患者とモデルマウスに共通の脳内分子異常の発見を起点として、ストレスによる行動変容を引き起こす脳内責任部位と分子経路を同定することが出来ました。研究の過程で予想とは全く逆の結果が得られるなどの逆境も経験しましたが、そのようなデータから意外な発見や新しい病態仮説を提唱するに至りました。今後はレジリエンスの制御法開発、ならびに精神疾患における症状発現の個体差の原因となるメカニズム解明をめざすことで新たな治療法の開発を目指していきたいと考えています。」

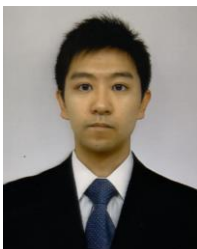
<論文タイトルと著者>

タイトル: GPCR-mediated calcium and cAMP signaling determines psychosocial stress susceptibility and resiliency

(GPCR を介したカルシウムおよび cAMP シグナルは、心理社会的ストレスへの感受性とレジリエンスを決定する)

著者: Hiromichi Inaba, Haiyan Li, Ayako Kawatake-Kuno, Ken-ichi Dewa, Jun Nagai, Naoya Oishi, Toshiya Murai, and Shusaku Uchida

稲葉啓通(写真左)、李海燕、九野(川竹) 絢子、出羽健一、長井淳、大石直也、村井俊哉、内田 周作(写真右)



掲載誌： *Science Advances*
DOI： 10.1126/sciadv.ade5397