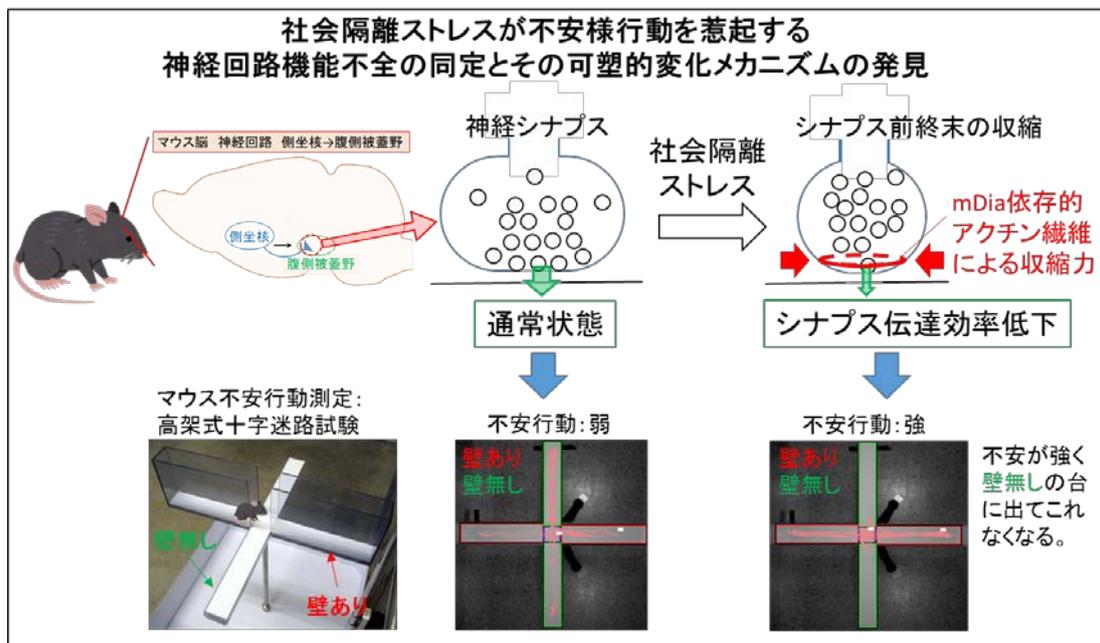


# 社会からの隔絶が不安を招く神経メカニズム、マウスで発見 —引きこもりからの社会復帰へ向けた神経科学からのアプローチ—

## 概要

“様々な原因によって就労や就学などの社会参加を回避し、長期間に渡って自宅に留まる”いわゆる「引きこもり」状態の人は、内閣府が2016年に実施した調査では日本国内の15～39歳年代で推計54万1千人に上るとされています。引きこもり期間は7年以上が約35%と最も多く、この長期化の原因の一つは、一旦社会から隔絶してしまうことで不安がより増強され、社会復帰することが困難になってしまうことにあると考えられています。長期化する引きこもり状態の解消は社会全体が解決すべき大きな問題であり、メカニズムを明らかにし解決につなげることは神経科学に与えられた重要な課題です。

成宮周 京都大学大学院医学研究科教授らは、他のマウスから隔離して一匹のみで長期間飼育する社会隔離ストレスモデルマウスを作成し、社会隔離によって不安が増強される脳機能メカニズムの解明を試みました。その結果、社会隔離ストレスを受けたマウスでは、脳内の側坐核から腹側被蓋野という部分に投射する神経伝達が抑制され不安が強くなること、神経伝達の抑制は投射神経細胞の神経終末で、細胞内においてアクチン細胞骨格(脚注)の重合(脚注)に関わるたんぱく質「mDia」が活性化され、シナプス前終末を収縮させてシナプス伝達効率の低下を引き起こすためであることを発見しました。今回の研究成果はモデルマウスを用いた研究ですが、将来的には社会隔離による不安増強に関与する脳機能メカニズムの解明に役立つと期待されます。論文は北米東部時間11月22日に、*Cell Reports*に掲載されました。



## 1. 背景

マウスを他の個体から隔離して長期飼育するとマウスの不安行動が強くなることは、既にモデルマウスを用いた実験知られていましたが、脳機能のどのような変化が不安行動を増強しているのかはよくわかっていませんでした。人の引きこもり状態の解消には、社会と隔絶することによって高まった精神的な不安を低減することが重要です。そのためにはまず、不安を増強する脳機能メカニズムの全容を解明することが大きな手掛かりになると期待されます。この種の不安の増強は長期間続くものであり、その基盤として神経に機能的な変化があるものと想定されています。神経の可塑的变化は、神経伝達を担うシナプスの形態変化によることが多く、いかにして神経細胞シナプスの形態が制御され、神経細胞の機能、神経伝達、に変化をもたらしているかを解明することは不安行動だけではなくうつ病や統合失調症などの精神疾患、さらには記憶学習並びに神経変性疾患などにも関連する神経科学の中心課題の一つです。

## 2. 研究手法・成果

シナプスを始め細胞の形態はアクチンとよばれる細胞骨格で決定されています。我々は、これまでアクチン細胞骨格の形成を担う mDia と呼ばれる蛋白質の機能を研究して来ました。今回、我々は、mDia を側坐核という脳領域の神経細胞で欠損したマウス (mDia 欠損マウス) では、社会隔離ストレスによる不安亢進が起こらないことを見いだしました。今回の研究では、ついで、社会隔離ストレスを与えたマウスでは、側坐核の活動低下が起こっており、その投射先である腹側被蓋野で神経伝達不全があること、この神経伝達をオプトジェネティクスという手法で回復させると不安亢進が解消されることを見いだしました。また、このとき側坐核から腹側被蓋野へ投射しているシナプス前終末が収縮性の形態変化を示していること、この収縮性形態変化は mDia 欠損マウスでは見られないこと、も見いだしました。即ち、社会隔離ストレスを加えると、側坐核の神経細胞の活動の低下が起こり、その細胞のシナプス前終末の形態変化が mDia 依存性に起こって神経伝達不全を起こしていることが示唆されました。そこで、培養系で実験し、培養神経細胞であっても、活動を低下させるとシナプス前終末で mDia 依存的に収縮がおこり伝達が低下すること、この収縮は mDia が作り出したアクチン線維が ROCK と呼ばれる別の蛋白質の作用で収縮力を持ち、前終末を締め付けるためであることを見いだしました。この結果を受け、社会隔離ストレスを与えて不安亢進を示しているマウスの腹側被蓋野に ROCK の作用を阻害する薬物を投与すると不安亢進が解消しました。腹側被蓋野には、ドーパミンという神経伝達物質をもつ神経細胞が多数存在し、側坐核からの神経伝達はドーパミン神経細胞の活性を制御していることが知られています。このことを合わせると、上記の結果は、社会隔離ストレスによる不安様行動の増強は、腹側被蓋野において側坐核神経細胞からのシナプス前終末が mDia と ROCK 依存的に収縮し、それによってシナプス伝達効率が低下し、ドーパミン神経細胞の活性に影響及ぼすことが原因であることを示しています。今回の我々の研究は、二つの大きな成果があると考えています。一つは、社会隔離ストレスによる不安増強が、側坐核から腹側被蓋野にいたる神経細胞のシナプス伝達の不全にあることを見いだしたこと、二つ目は、このシナプス伝達不全の分子メカニズムとして、mDia と ROCK によるシナプス前終末のアクチン依存性収縮を見いだしたことです。後者は、シナプス前終末の可塑的变化としては最初の報告であり、今後、別の神経回路での働きが見いだされることが期待されます。

### 3. 波及効果、今後の予定

今回、社会隔離ストレスによる不安増強に関与する神経回路メカニズムを発見したことにより、今後このメカニズムを標的とした抗不安薬の開発や不安を低減する認知行動療法の開発に貢献することが期待できます。

また、多くの神経細胞において共通すると考えられるシナプス前終末の収縮の新規分子メカニズムも同定しました。今後はこの一般的な分子メカニズムが精神疾患、記憶学習、アルツハイマー病などの神経変性疾患などにおいて重要な役割を果たしているかの検討を行うことにより、脳機能に関連する様々な疾患において、新しい治療法の開発に繋がる可能性があると考えられます。

### 4. 研究プロジェクトについて

#### 1. 科学研究補助金 基盤研究 (S)

研究課題名：「mDia が紡ぐアクチン細胞骨格の個体生理での役割と分子メカニズムの解析」

研究代表者：成宮 周 (京都大学 大学院医学研究科 教授)

研究期間：2014 年 5 月～2017 年 3 月

#### <論文タイトルと著者>

タイトル：mDia and ROCK mediate actin-dependent presynaptic remodeling regulating synaptic efficacy and anxiety

著者：Yuichi Deguchi, Masaya Harada, Ryota Shinohara, Michael Lazarus, Yoan Cherasse, Yoshihiro Urade, Daisuke Yamada, Masayuki Sekiguchi, Dai Watanabe, Tomoyuki Furuyashiki and Shuh Narumiya

掲載誌：*Cell Reports*

#### 脚注

アクチン細胞骨格：細胞骨格とは細胞内の線維状構造のことを意味する。繊維状構造は細胞の形態を保持したり、細胞の移動や形態変化に必要な力を発生させる役割を担っています。この繊維状構造のうちの一つが直径 6nm のアクチン繊維であり、多数のアクチン分子が連結して繊維状の構造を形成しています。

重合：1 分子の状態のアクチン分子が他のアクチン分子の末端に結合すること。この重合が繰り返されることによって多数のアクチン分子が連なって、繊維状のアクチン繊維を形成することができる。