

研 究 報 告 書

「神経－内分泌系からみるストレス関連精神疾患病態機構の解明」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成 26 年 10 月～平成 30 年 3 月

研 究 者: 丹羽 美苗

1. 研究のねらい

妊娠・出産は大きな身体的・精神的ストレスをもたらすライフイベントである。妊娠・出産の過程では、神経系、内分泌系、免疫系が生体機能を巧みに制御することで恒常性を動的に維持している。一方、妊娠・出産を契機に発症する身体的・精神的疾患では、こうした制御系へのストレス負荷が従来備わっていた遺伝・環境素因と相まって恒常性の維持機構を変容・破綻させ、疾患を引き起こすと考えられている。

本研究は、思春期も含めた妊娠前から妊娠中、産後へといたる神経系と内分泌系の経時の変化およびそのクロストークに着目し、全身を循環するホルモンなどの内分泌系メディエーターが脳機能に長期的な影響を与えるメカニズムについて解明する。特に、妊娠前の精神的ストレス(心理社会的要因)が脳の恒常性維持機構に脆弱性をもたらし、産褥期の劇的なホルモン変化(生物学的要因)が組み合わさることにより、脳機能障害および行動の変容をひき起こすという仮説に基づいて、産後うつ病を念頭においた動物モデルを作製する。本モデル動物を用いて、遺伝子発現から内分泌メディエーター、脳神経回路までの多角的な解析を行い、行動異常を引き起こすメカニズムを明らかにする。本研究を通して、ストレス関連精神疾患(特に産後うつ病)のメカニズムの理解と将来的な予防・診断・治療への貢献を目指す。

2. 研究成果

(1) 概要

野生型雌マウスに対し、行動障害が観察されない程度の短期隔離飼育ストレスをヒトの思春期後半にあたる生後5－8週に負荷させた(Matsumoto et al, Psychopharmacology, in press; Niwa et al, Human Mol Genet 2016; Niwa et al, Science 2013)。その後、野生型雄マウスと交配し、仔マウスを出産させた。この動物モデルの気分および認知に関連する行動を観察したところ、ストレスを負荷された母マウスは、産後 1 週間後に行動障害を示した。妊娠出産に関連する血漿ホルモン量を測定したところ、ストレスを負荷された母マウスは、産後直後から持続的にホルモンレベルが上昇していた。気分および認知に重要な役割を果たしている脳部位を調べたところ、ストレスを負荷された母マウスでは、産後 1 週間後に脳機能の低下が観察された。またストレスを負荷された母マウスにおいて、上昇したホルモンが神経系の異常を引き起こし、行動障害を引き起こしていることを示した。すなわち、妊娠前の精神的ストレスが脳の恒常性維持機構に脆弱性をもたらし、産褥期の劇的なホルモン変化に伴い、脳機能障害および行動の変容をひき起こすことが明らかとなった。今後、さらなる詳細なメカニズムを解明するとともに、メカニズムに根ざした予防・治療法の開発を試みる。

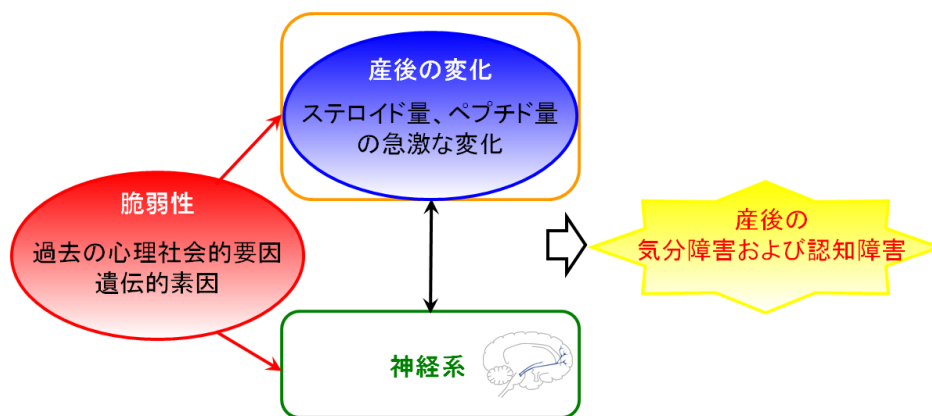


図1. 脆弱性は産後の急激なホルモン変化に伴い神経系異常および産後の行動障害を引き起こす

(2) 詳細

研究テーマ A「モデル動物作成から行動解析」

思春期隔離飼育ストレスのみ、出産イベントのみでは、母性行動、うつ様行動、社会性行動に変化がみられないが、思春期隔離飼育ストレスモデルでは、出産直後に母性行動の障害が、出産1週間後にうつ様行動および社会性行動の障害がみられることを明らかにした。研究目的は100%達成した。

研究テーマ B「モデル動物作製から神経系および内分泌系の各解析」

思春期隔離飼育ストレスモデルでは、気分および認知に関連する脳部位での機能低下が観察された。思春期隔離飼育ストレスモデルで観察された脳機能の低下を正常化することによって、行動障害が緩和されたことにより、特定の脳部位での機能低下が産後の気分障害および認知障害を引き起こしていると考えられる。現在、思春期隔離飼育ストレスモデルで観察された行動障害における詳細な神経回路の役割について検討している。

また、思春期隔離飼育ストレスモデルでは、産後直後から持続的に妊娠・出産に関連する血漿ホルモン量が増加していた。思春期隔離飼育ストレスモデルで観察されたホルモン量の上昇を抑制することによって、行動障害が緩和されたことにより、ホルモン量の増加が産後の気分障害および認知障害を引き起こしていると考えられる。現在、思春期隔離飼育ストレスモデルで観察された行動障害における詳細なホルモンの役割について検討している。

研究目的は80%達成した。

研究テーマ C「神経－内分泌系機構の解析」

思春期隔離飼育ストレスモデルでは、気分および認知に関連する脳部位において、細胞外グルタミン酸基礎遊離量が低下していた。思春期隔離飼育ストレスモデルで観察されたホルモン量の上昇を抑制することによって、細胞外グルタミン酸基礎遊離量の低下が正常化されたことにより、上昇したホルモンが気分および認知に関連する脳部位の機能低下を引き起こしていると考えられる。現在は、思春期隔離飼育ストレスモデルにおいて、どのように上昇したホルモンが

気分および認知に関連する神経回路に影響を及ぼし、産後の気分障害および認知障害を引き起こしているかを検討している(図2)。

研究目的は50%達成した。

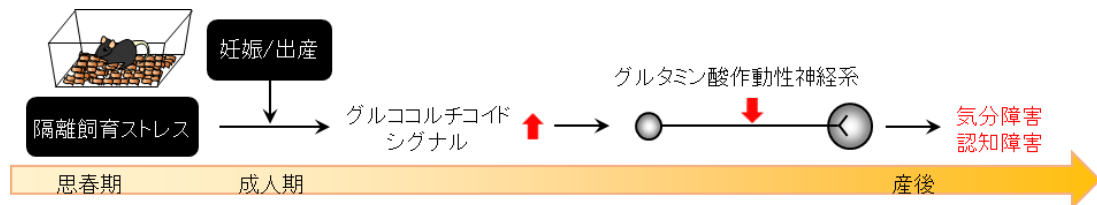


図2. ストレス関連精神疾患で破綻される神経内分泌系機構の変容プロセス

3. 今後の展開

思春期隔離飼育ストレスモデルを用いて、神経-内分泌系のクロストークによる脳の恒常性維持機構とその変容・破綻という観点から、産後の脳機能障害および行動異常のメカニズムをさらに詳細に明らかにする。細胞レベルから内分泌-脳神経サーキット、行動まで解析し、その行動異常を引き起こす分子異常の同定を試みる。さらに思春期隔離飼育ストレスを負荷させられた母マウスに育てられた仔マウスの脳発達および行動を調べることによって、どのように母の心理的ストレスが子の成長に影響を与えるかを検討する。さらに、社会および家族サポートの重要性を示すために、養育経験豊富な母マウスを思春期隔離飼育ストレス負荷母マウスと一緒に飼育することによって、思春期隔離飼育ストレスモデルの内分泌-神経系-行動異常が緩解されるかを検討する。これら研究を通して、ストレス関連精神疾患(特に産後うつ病)のメカニズムの解明と将来的な予防・診断・治療への貢献を目指す。

4. 評価

(1) 自己評価

(研究者)

研究目的の達成状況に関しては、ほぼ予定どおりに進んでいるが、さらなる加速が望まれる。

本研究は、疾患を念頭においた基礎研究であり、臨床への還元が重要な目標であるため、ヒト臨床サンプル解析、脳イメージング、神経心理解析、生物統計・バイオインフォマティクス解析を主とした臨床型研究のチームとの日常的な連携が必須である。当該研究機関では、統合失調症センター、気分障害センターなど、精神疾患研究の拠点となるセンターが存在し、こうした臨床型研究の専門家と共同研究を行いながら、本研究を進めてきた。

執行された予算により必要な機器・試薬を速やかに購入することができ、また研究を一緒に遂行するラボテクニシャンを雇用することができた。新技術の導入の際には、追加予算をいただき、迅速に立ち上げに取りかかることができた。

さきがけ研究で得られたデータをもとに、さらなる新知見を得るべく、従来にない発想に基づいた研究手法を用いて、精神疾患研究にブレークする一をもたらしたい。心身の双方が密接に関連したストレス関連精神疾患を分子レベルから解明していく本研究は、これまで各々

研究されていた脳内と全身の変化を生物学的につなぎ、精神疾患の飛躍的な理解に貢献する第一歩となりうる。産後うつ病については、親の育児放棄や虐待および子供を巻き添えにした自殺、さらには子の発達障害など多くの社会問題となっており、そのリスクファクターおよび発症メカニズムを明らかにすることで、将来的な新規予防・診断・治療法の開発に貢献し、社会に還元することを目標とする。また、本研究のリサーチデザインは、産後うつ病のみならず、様々な心理社会的要因、生物学的要因をモデル化することができ、リードアウトを変えることで、様々なストレス関連性疾患の病態解明に応用可能であると期待される。

(2) 研究総括評価(本研究課題について、研究期間中に実施された、年2回の領域会議での評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、事後評価を行った)。

(研究総括)

本研究課題は、思春期も含めた妊娠前から妊娠中、産後へといたる神経系と内分泌系の経時的変化およびそのクロストークに着目し、全身を循環するホルモンなどの内分泌系メディエーターが脳機能に長期的な影響を与えるメカニズムについてマウスを用いてその解明を試みたものである。今回、丹羽美苗研究者は妊娠前の精神的ストレスが脳の恒常性維持機構に脆弱性をもたらし、産褥期の劇的なホルモン変化に伴い、脳機能障害および行動の変容をひきおこすことを明らかにした。今後、さらなる詳細なメカニズムの解明が進めば、メカニズムに根ざした産後うつ病等の予防・治療法の開発が期待される。

さがけ研究に採択されたこと、ならびに文部科学大臣表彰若手科学者賞を受賞したことにより、独立した研究者としての自覚が明確になり、研究者として一段階飛躍できたと思う。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

1. Matsumoto Y, **Niwa M (co-corresponding author)**, Mouri A, Noda Y, Fukushima T, Ozaki N, Nabeshima T. Adolescent stress leads to glutamatergic disturbance through dopaminergic abnormalities in the prefrontal cortex of genetically vulnerable mice. *Psychopharmacology*. In press.
2. **Niwa M**, Cash-Padgett T, Kubo KI, Saito A, Ishii K, Sumitomo A, Taniguchi Y, Ishizuka K, Jaaro-Peled H, Tomoda T, Nakajima K, Sawa A, Kamiya A. DISC1 a key molecular lead in psychiatry and neurodevelopment: No-More Disrupted-in-Schizophrenia 1. *Mol Psychiatry*. 2016;21(11):1488-9. doi: 10.1038/mp.2016.154. PubMed PMID: 27595595.
3. Mouri A, Noda Y, **Niwa M**, Matsumoto Y, Mamiya T, Nitta A, Yamada K, Furukawa S, Iwamura T, Nabeshima T. The involvement of brain-derived neurotrophic factor in 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced place preference and behavioral sensitization. *Behav Brain Res*. 2017;329:157-65. doi: 10.1016/j.bbr.2017.04.052. PubMed PMID: 28472632.
4. **Niwa M**, Lee RS, Tanaka T, Okada K, Kano S, Sawa A. A critical period of vulnerability to adolescent stress: epigenetic mediators in mesocortical dopaminergic neurons. *Hum Mol Genet*. 2016;25(7):1370-81. doi: 10.1093/hmg/ddw019. PubMed PMID: 26908623; PMCID: PMC4787906.
5. Ueda S, **Niwa M**, Hioki H, Sohn J, Kaneko T, Sawa A, Sakurai T. Sequence of Molecular

Events during the Maturation of the Developing Mouse Prefrontal Cortex. Mol Neuropsychiatry. 2015;1(2):94–104. doi: 10.1159/000430095. PubMed PMID: 26457295; PMCID: PMC4596535.

(2)特許出願

研究期間累積件数:0 件

(3)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

1. 2018 年 3 月 **Niwa M.** Developmental trajectories of cortical maturation and behavior: Relevance to major mental illness. Novel approaches leading next generation of pharmacology symposium. Tokyo, Japan. Invited Seminar Presentation.
2. 2017 年 10 月 **Niwa M.** Roles of adolescent stress in the developmental trajectory of cortical maturation and behavior: relevance to major mental illness. The 5th Annual Molecular Psychiatry Meeting. San Francisco, USA. Symposium Presentation. **Symposium Chair.**
3. 2017 年 3 月 **Niwa M.** Glucocorticoid-mediated epigenetic control of dopaminergic neurons in a trajectory from adolescent stress to adult behavior. The 16th International Congress on Schizophrenia Research. San Diego, USA. May 24–28, 2017. Symposium Presentation.
4. 2016 年 7 月 **Niwa M.** Involvement of stress-associated pathways in the developmental trajectory of cortical maturation and behavior: relevance to major mental illness. The 39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. Yokohama, Japan. Symposium Presentation.
5. 2017 年 4 月 科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞 受賞