

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2006～2009

課題番号：18591220

研究課題名（和文）

養育環境が脳発達に及ぼす影響—母子間相互作用の発達神経科学的解明

研究課題名（英文） Effects of maternal care on brain development: Developmental approach of mother-child bond

研究代表者

三木 崇範 (MIKI TAKANORI)

香川大学・医学部・准教授

研究者番号：30274294

研究分野：発達神経科学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・胎児・新生児医学

キーワード：(1)母仔分離 (2)ストレス (3)脳発達 (4)脆弱性基盤 (5)神経栄養因子

1. 研究計画の概要

本研究は、生後早期の養育環境が、子供の脳発達に与える影響についての発達神経科学的分子基盤を探ることを目的とする。特に、脳の神経栄養因子の動態変化を mRNA と蛋白レベルで解析すると共に、環境—遺伝相互作用に関する網羅的データを得る。

2. 研究の進捗状況

これまで報告者らは、母仔分離動物 (Maternal Deprivation, MD 群) における脳サンプルのうち、海馬、大脳皮質、嗅球、小脳などにおける神経栄養因子リガンドとレセプターの PCR 及び Western ブロット解析が終了した。MD 群の脳由来神経栄養因子 BDNF mRNA 発現量は、分離の直後では、対照群に比して有意差は見られなかったが5日後には有意に減少し、次いで45日後には有意に増加する結果を得た (Miki et al., 2008)。(同様に、NGF, TrkA, TrkB の解析も完了しており論文準備中である。) MD 動物では、成長、発達の途上で BDNF の発現量がダイナミックに変動することが明らかになった。このことは、正常から逸脱したこのような変動は、CNS ネットワークの形成障害を惹起することを示唆する。

一方、白色脂肪組織中の Prohibitin (PHB) mRNA・蛋白発現量を解析した。その結果、PHB mRNA と蛋白は、同期して変動し、増加することが明らかになった。PHB の生理作用を鑑みると、母仔分離ストレス曝露した動物は、将来脂肪細胞の増殖が予想されることが明らかになった。現在、サンプル数を増やして解析中である。また、肥満関連蛋白として、IGF-1、TGF- β 、Resistin、PAI-1 を同様な手

法で解析中である。さらに、現在脂肪組織の増殖やエネルギー代謝 Prohibitin (PHB) UCP-1 (Uncoupling protein-1) の mRNA、蛋白レベルでの解析が進行している。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

これまで、海馬の Real-time RT-PCR 解析で、正常と逸脱した神経栄養因子の動態変化をレポートした報告が国際学術雑誌に掲載された (Miki et al., 2008)。さらに、現在国際誌に投稿準備中のレポートもあり、ほぼ当初の予定で研究は進行している。

4. 今後の研究の推進方策

前述 (2. 進捗状況) のように、当初の研究計画にはなかった追加計画を盛り込んだ。したがって、この解析に必要な時間を考慮した研究計画に修正したので、予定通り今年度で申請研究が完了できると考える。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計6件)

① Miki T, Kuma H, Yokoyama T, Sumitani K, Matsumoto Y, Kusaka T, Warita K, Wang ZY, Hosomi N, Imagawa T, S Bedi K, Itoh S, Nakamura Y, Takeuchi Y. Early postnatal ethanol exposure induces fluctuation in the expression of BDNF mRNA in the developing rat hippocampus. Acta Neurobiol Exp (Wars). 68:484-93 (2008). 査読有

②Miki T, Yokoyama T, Sumitani K, Kusaka T, Warita K, Matsumoto Y, Wang ZY, Wilce PA, Bedi KS, Itoh S, Takeuchi Y. Ethanol neurotoxicity and dentate gyrus development. *Congenit Anom (Kyoto)*. 48:110-7(2008). 査読有

③Kusaka T, Ueno M, Miki T, Kuboi T, Nakamura S, Koyano K, Ijichi S, Yasuda S, Okubo K, Kawada K, Namba M, Nishida T, Imai T, Isobe K, Itoh S. Relationship between cerebral oxygenation and phosphorylation potential during secondary energy failure in hypoxic-ischemic newborn piglets. *Pediatr Res*. 65:317-22 (2009). 査読有

④Yukiiri K, Hosomi N, Naya T, Takahashi T, Ohkita H, Mukai M, Masugata H, Murao K, Ueno M, Nakamura T, Dobashi H, Miki T, Kuroda Y, Kohno M. Plasma brain natriuretic peptide as a surrogate marker for cardioembolic stroke. *BMC Neurol*. 11:8:45 (2008). 査読有

⑤Hosomi N, Naya T, Ohkita H, Mukai M, Nakamura T, Ueno M, Dobashi H, Murao K, Masugata H, Miki T, Kohno M, Kobayashi S, Koziol JA; Japan Standard Stroke Registry Study Group. Predictors of intracerebral hemorrhage severity and its outcome in Japanese stroke patients. *Cerebrovasc Dis*. 7:67-74. (2009) 査読有

⑥Yamaoka I, Nakayama M, Miki T, Yokoyama T, Takeuchi Y. Dietary protein modulates circadian changes in core body temperature and metabolic rate in rats. *J Physiol Sci*. 58:75-81 (2008). 査読有

[学会発表] (計6件)

①松本由樹、三木崇範、谷賀、割田克彦、汪治宇、竹内義喜 Early postnatal ethanol exposure alters the BDNF and neural interactions in the olfactory bulb. 第113回日本解剖学会総会・全国学術集会 2008. 3. 27-29 大分大学医学部 (由布市)

②割田克彦、三觜友子、菅原照夫、田淵圭章、松本由樹、三木崇範 ら ライディッヒ細胞株 TTE1 におけるエストロゲン様化学物質曝露の影響：ステロイドホルモン産生系遺伝子発現とヒストン修飾の変化。第2回日本エピジェネティクス研究会年会 2008. 5. 9-10 東レ総合研修センター (三島市)

③三木崇範、割田克彦、松本由樹、日下隆、汪治宇、伊藤進、竹内義喜 医学部における先天異常学教育—香川大学での試み—第48回日本先天異常学会学術集会 2008. 6. 28-30 聖路加国際病院・聖路加看護大学 (東京都)

④割田克彦、三觜友子、菅原照夫、田淵圭章、松本由樹、三木崇範ら エストロゲン様化学物質曝露によるエストロゲンホルモン産生系遺伝子の発現変化とヒストンアセチル化解析 第48回日本先天異常学会学術集会 2008. 6. 28-30 聖路加国際病院・聖路加看護大学 (東京都)

⑤三觜友子、割田克彦、菅原照夫、田淵圭章、高崎一郎、松本由樹、三木崇範、ら Y染色体腕間逆位を有するXY女性におけるSRY遺伝子のエピジェネティック異常 第48回日本先天異常学会学術集会 2008. 6. 28-30 聖路加国際病院・聖路加看護大学 (東京都)

⑥竹内義喜、三木崇範、横山俊史、松本由樹、割田克彦、汪治宇、上野貴士、藤田守 Reevaluation of anterograde synaptic transport of WGA-HRP in the rat. 第114回日本解剖学会総会・全国学術集会 2009. 3. 28-30 岡山理科大学 (岡山市)