

令和 4 年 6 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03547

研究課題名(和文) 遺伝環境要因と炎症による回路異常に起因する精神疾患へのディメンショナルアプローチ

研究課題名(英文) Dimensional approaches to psychiatric disorders associated with circuit abnormalities induced by genetic and environmental insults combined with inflammation in the brain

研究代表者

櫻井 武 (Sakurai, Takeshi)

京都大学・医学研究科・客員研究員

研究者番号：90615717

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：シナプス構成分子が改変されたマウスや胎生期に炎症にさらされたマウスの脳内には、脳領域毎に多様な神経細胞の反応性や可塑性、さらには脳内免疫細胞の反応性の変化が導入される可能性があり、さらにそこに思春期の社会性ストレスが負荷されると、回路特異的な神経活動への影響と脳全体にわたるストレスの影響により、統合失調症を含む精神疾患に見られるような様々な行動ドメインに変化が生じる可能性が明らかとなった。したがって、今後こういった多様な脳の脆弱性の存在下において思春期の社会性ストレスに対して効果的にレジリエンスをあげる方策の開発研究の必要性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

精神疾患の発症リスクの高い人達には、発症以前から遺伝・環境要因による脳の脆弱性の存在が想定されているが、その脆弱性は神経生物学的に多様な事象が関わっており、さらにそこに思春期の社会性ストレスなどによって負荷がかかる事により成人での行動や認知機能異常につながると考えられる事が明らかとなった。今後、その原因毎の脳内の脆弱性の詳細な解析が必要なことに加え、現在問題となっているパンデミックによる社会的状況によってその増大が懸念されている思春期の社会性ストレスに対しては、科学的エビデンスに基づいた有効かつ多様なメンタルヘルスサポートの必要性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：There may be a wide variety of changes in reactivity and plasticity of neurons as well as reactivity of immune cells in many brain regions of mouse models that have genetic modification of synaptic molecules or maternal immune challenges during embryonic development. When social stress is applied to those brain regions during adolescence, circuitry specific effects in neuronal activities as well as stress responses in the entire brain may be induced, leading to behavioral changes in the domains relevant to psychiatric disorders such as schizophrenia. These results suggest the importance of developing strategy to increase mental resilience to social stress during adolescence to overcome vulnerability in the brain introduced by genetic and environmental factors.

研究分野：精神疾患の神経科学

キーワード：社会性ストレス 思春期 マウスモデル 脳内炎症

1. 研究開始当初の背景

統合失調症の発症リスクの高い人達には、発症以前から遺伝・環境要因によって脳の脆弱性が存在し、軽度な認知機能の低下や社会性行動の異常がみられ、そこに思春期のストレスが加わることにより、10代後半から20代前半に発症すると考えられている。動物モデルでは、遺伝的要因で脳に脆弱性のあるマウスの発達期に社会性孤立環境ストレスを与えると、ストレスを与える時期や程度によって影響を受けるネットワークが異なり、その結果多様な行動表現型を示す事が知られている(Sakurai et al, 2015)。我々は、統合失調症様の行動表現型を示すマウスモデルのいくつかでストレスがかかりやすいと考えられる神経細胞群を同定しており(Sumitomo et al, 2018)、そういった細胞や回路のストレスへの感受性の違いが上記の多様性の背後にあると考えていた。

思春期のストレスの最も大きなものは社会性ストレスと考えられ、思春期の脳機能ネットワークの発達成熟の過程が、好ましくない社会環境に暴露されると、生来の脆弱性とあいまって神経回路の異常をきたし、成人での統合失調症を含む行動や認知機能の異常につながると考えられる(Sakurai, in press)。しかしながら、統合失調症のハイリスクの方々全てが統合失調症を発症するわけではなく、社会性ストレスなどに対する何らかの感受性や抵抗性の違いが脳には存在すると考えられ、現在、人の思春期の脳発達を前向きコホートで追跡する大規模研究や、統合失調症のハイリスクの方々の潜在期を前向きコホートで追跡する研究により、精神疾患の発症の予防に関わる因子の研究が進められている(例えば米国で進行中のABCD study)。

こういった状況の中で、遺伝・環境要因で脳のこういった行動ドメイン、神経回路でストレス感受性が高まっているのか、そして思春期の社会性ストレスによってそれらがどのような影響を受け、成人での脳内のネットワーク破綻・行動異常につながるかの全体像は明らかではない。

2. 研究の目的

本研究ではシナプスにおける神経活動に脆弱性があり、軽度の行動異常を示す遺伝子改変マウスと、妊娠マウスに炎症を惹起させ、胎生期に炎症にさらしたマウスを用いて、

1) これらの脆弱性を持つマウスには思春期の社会性ストレスでどのような行動ドメインに変化が見られるか

2) 社会性ストレスで脳内に惹起されると考えられる炎症反応が特定の脳領域での神経活動にどのように影響を与えて行動変化につながる可能性があるか

を明らかにし、その結果から脳の脆弱性の生物学的特性やそれから引き起こされる行動表現型、さらにはストレス感受性と抵抗性に関わる因子に対するヒントを得て、それをもとに、社会環境の改善や炎症の調節によって統合失調症等の精神疾患のハイリスクの方々の発達成熟過程の問題を軽減し、その後の発症を防止する方策の開発研究につなげることを意図した。

3. 研究の方法

1) シナプス分子を遺伝的に改変したシャンク3マウス、妊娠マウスにポリ I:C 刺激を行った母体炎症マウスモデルの行動表現型を様々な行動実験系を用いて網羅的に解析する。

2) 思春期に社会性孤立ストレスにさらすマウスモデルの実験系、思春期に社会性敗北ストレスにさらすマウスモデルの実験系を確立し、それらの行動表現型を様々な行動実験系を用いて網羅的に解析する。

3) シャンク3マウスに思春期社会性孤立ストレスをかけるマウスモデルや、母体炎症マウスモデルを社会性敗北ストレスにさらすモデルで2ヒットモデルを確立し、それぞれの行動表現型、ならびに脳内における変化を炎症細胞のマーカー等を利用して解析する。

4) ラットのLPS投与による炎症惹起モデルを用いて、炎症による様々な脳領域の神経細胞の電気生理学的特性に対する影響を解析する。

4. 研究成果

1) 2ヒットモデルによって行動表現型の出るドメイン(Yamawaki et al, in prep)

シャンク3マウスモデルはそれ単独では顕著な行動表現型を示さない。母体炎症マウスモデルはそれ単独ではオープンフィールド及び高架性十字迷路で軽微な不安行動の増強が観察される。

シャンク3マウスモデルに思春期社会性孤立ストレスをかけるとオープンフィールド及び高架性十字迷路で軽微な不安行動の増強が観察されたが、コホート間でばらつきがあり、安定した結果が得られなかった

母体炎症マウスモデルに思春期社会性敗北ストレスをかけると、オープンフィールド及び高架性十字迷路で不安行動の著しい増強が見られた。

母体炎症マウスモデルの成獣に社会性敗北ストレスをかけると、オープンフィールド及び高架性十字迷路で不安行動の著しい増強が見られた。

それ以外の行動解析ではいずれのマウスの系でも顕著な変化は見られなかった。

これらの結果から、

社会性孤立ストレスや社会性敗北ストレスのみを思春期のマウスにかけると軽微な不安行動の亢進が見られることから、思春期の社会性ストレスに感受性のある主な脳領域は不安行動に関係する脳回路と考えられる。不安行動は社会性に関係する行動でもあるので、思春期の社会性環境は社会性行動に関係する脳領域に負荷をかける事によりその回路の成熟に影響を与えると考えられる。

遺伝要因、環境要因で脳に何らかの脆弱性のあるマウスに思春期社会性ストレスをかけた2ヒットマウスモデルの場合に見られる行動表現型は先の1ヒットマウスモデルでみられた不安行動の亢進の表現型の増強と考えられる。脳の脆弱性は、負荷のかかった脳回路の変化をさらに増長することに関与していると考えられる。

社会性敗北ストレスを母体炎症マウスの思春期にかけても成獣にかけても同様の不安行動の顕著な亢進を示すことから、社会性行動に関わる回路において不安行動に関わる回路は発達中のみならず、成熟回路においても影響を与えて行動表現型につながる。

思春期の社会性ストレスは不安行動以外の社会性行動に関わる脳領域の発達成熟に影響を与えている可能性はあるが、今回の研究では明らかなものは検出出来なかった。認知機能の軽微な変化の可能性については今後の解析が必要である。

これらのマウスの様々な脳領域、特に社会性行動に関わっている部位(扁桃体、側坐核、前頭前野など)に顕著な炎症反応は観察されていない。シングルセルレベルでの遺伝子発現解析も含めたさらなる詳細な解析が必要である。

2) 炎症の脳の出力細胞への影響(Yamawaki et al, 2022, Sakurai 2021)

先のマウスの系では顕著な炎症が見られなかったため、ラットにLPSを投与し脳内に急性炎症を惹起して神経細胞の電気生理学的特性を解析する手法で炎症の神経活動への影響を調べる事にした。その結果、社会性行動を含めた様々な認知機能に関わるとされる内側前頭前野では2/3層の出力細胞と5層の出力細胞に低興奮性が検出された。これはミクログリアから放出されるTNF依存性でSKチャネルのコンダクタンスの変化によって起こっている事が明らかとなった。またこういった変化は抑制性ニューロンには検出されなかった。これは以前に報告されていた小脳の出力細胞の変化とは異なっており、急性炎症で引き起こされる神経細胞の電気生理学的特性の変化は脳領域毎に異なりその影響は多様である可能性が示唆された。

これらの結果から

社会性ストレスで不安行動を含む社会性行動に関わる回路に負荷がかかり、その結果炎症が引き起こされているとしても、脳領域毎に神経細胞に与える影響は異なっている可能性がある。

炎症は液性因子によっても引き起こされるので、もし脳内のグリア細胞の分布などが脆弱性によって規定されているとするならば、ストレス一般が炎症に付随した液性因子を介して、脳の特定の領域だけでなく、広い範囲に影響を与える可能性がある。

したがって、様々な行動には脳全体にわたって広がるネットワークが関わっているのではという昨今の知見を鑑みると、行動変化につながる炎症による神経活動への影響は脳の広い範囲で包括的に検証する必要がある。

3) 脳の脆弱性の生物学的特性(Sakurai et al, 2019)

遺伝・環境要因によって導入される脳の脆弱性に関わる生物学的過程には様々なものが考えられる。上記のような神経細胞・回路の活動性(過剰あるいは過抑制)に加えて、抑制性ニューロンの成熟による局所回路の成熟、ミエリン形成を含む伝達処理スピード、細胞外マトリックスによる可塑性の限定、神経細胞を支えるグリア細胞の機能成熟、さらにはシナプスの調節に関わるミクログリアの状況設定といった過程のどこにも変化があっても、それによって影響される脳回路には通常刺激によっても負荷が正常発達の脳より増強される可能性がある。こういった過程をそれぞれのモデルで明らかにしていく手法が必要と考えられるが、それが最終的に何らかの形で治療標的としうる単一の事象に集束する可能性は必ずしも高くないとも考えられる。

4) 社会性ストレスに対する感受性、抵抗性(Sakurai, in press)

こういった知見に基づいて思春期の社会性ストレスに対する感受性、抵抗性を規定するものを同定していくには、それぞれのコンテキストに依存した個別的な対応が必要となる可能性がある。とするならば、この感受性と相関する認知機能、行動表現型を明らかにし、それを指標に社会性ストレスに対して介入していく手法が必要と考えられる。例えば統合失調症の遺伝的ハイリスク群で将来サイコシスを発症する可能性と社会性認知機能が逆相関することが報告されている。したがって、社会性認知機能を指標として社会性ストレスに対する感受性を予測出来る可能性があり、この点についてさらなる解析の必要性が示唆された。

昨今のパンデミックは社会性行動の変化をきたしており、特に思春期の若者に対する社会性ストレスの増強が懸念されている(例えば、Foulkes and Blakemore, 2021)。こういった状況で、将来の精神疾患の発症を予防するためにメンタルレジリエンスの向上の必要性が強調されているが、そういった中で例えば社会性認知機能を指標とした社会性ストレスに対する感受性、抵抗性の検討が今後の研究課題として浮き上がってきた。

引用文献

Foulkes and Blakemore, 2021 *Neuron* 109 3203-3205

Sakurai et al, 2015 *Progress in Neurobiology* 134 178-201

Sumitomo et al, 2018 *Human Molecular Genetics* 27 3165-3176

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Sakurai Takeshi	4. 巻 in press
2. 論文標題 Social processes and social environment during development	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Seminars in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.semcdb.2021.09.016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamawaki Yuki, Wada Yayoi, Matsui Sae, Ohtsuki Gen	4. 巻 3
2. 論文標題 Microglia-triggered hypoexcitability plasticity of pyramidal neurons in the rat medial prefrontal cortex	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Current Research in Neurobiology	6. 最初と最後の頁 100028 ~ 100028
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.crneur.2022.100028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Segawa Kohei, Blumenthal Yukari, Yamawaki Yuki, Ohtsuki Gen	4. 巻 10
2. 論文標題 A Destruction Model of the Vascular and Lymphatic Systems in the Emergence of Psychiatric Symptoms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biology	6. 最初と最後の頁 34 ~ 34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biology10010034	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ohtsuki Gen, Ozaki Akitoshi, Yamawaki Yuki	4. 巻 16
2. 論文標題 Psychosis symptoms following aberrant immunity in the brain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neural Regeneration Research	6. 最初と最後の頁 512 ~ 512
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/1673-5374.293148	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoichiro Takayanagi, Koko Ishizuka, Thomas M. Laursen, Hiroshi Yukitake, Kun Yang, Nicola G. Cascella, Shuhei Ueda, Akiko Sumitomo, Zui Narita, Yasue Horiuchi, Minae Niwa, Akiko Taguchi, Morris F. White, William W. Eaton, Preben B. Mortensen, Takeshi Sakurai, Akira Sawa.	4. 巻 26
2. 論文標題 From population to neuron: exploring common mediators for metabolic problems and major mental illness	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Psychiatry	6. 最初と最後の頁 3931-3942
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41380-020-00939-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takeshi Sakurai	4. 巻 88
2. 論文標題 LOCATION, LOCATION, LOCATION: Location of neuroinflammation is important for pathogenesis of schizophrenia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain, Behavior, and Immunity	6. 最初と最後の頁 842-843
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbi.2020.06.026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakurai Takeshi, Gamo Nao J.	4. 巻 131
2. 論文標題 Cognitive functions associated with developing prefrontal cortex during adolescence and developmental neuropsychiatric disorders	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurobiology of Disease	6. 最初と最後の頁 104322 ~ 104322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nbd.2018.11.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Sakurai Takeshi, Sawa Akira	4. 巻 131
2. 論文標題 Editorial for "What can clinical findings tell us about the neurobiology of schizophrenia? Revisited"	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurobiology of Disease	6. 最初と最後の頁 104521 ~ 104521
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nbd.2019.104521	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hui Kelvin、Katayama Yuta、Nakayama Keiichi I.、Nomura Jun、Sakurai Takeshi	4. 巻 110
2. 論文標題 Characterizing vulnerable brain areas and circuits in mouse models of autism: Towards understanding pathogenesis and new therapeutic approaches	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience & Biobehavioral Reviews	6. 最初と最後の頁 77~91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neubiorev.2018.08.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 山脇優輝 大槻元
2. 発表標題 Endotoxin-induced hypoexcitability plasticity of layer 5 pyramidal neurons in the medial prefrontal cortex
3. 学会等名 日本生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Gen Ohtsuki
2. 発表標題 Intrinsic plasticity of the Purkinje-cell dendrites and immune stress
3. 学会等名 日本神経科学学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Gen Ohtsuki, Yuki Yamawaki, Hirohiko Imai, Soichi Oe, Yukie Hirahara
2. 発表標題 Correlation of whole-brain activity of immune-stress induced psychiatric diseases models
3. 学会等名 日本神経科学学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yayoi Wada, Hirohiko Imai, Yuki Yamawaki, Gen Ohtsuki
2. 発表標題 Functional maturation of the vasculature system of mouse brain during development
3. 学会等名 日本神経科学学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuki Yamawaki, Gen Ohtsuki, Takeshi Sakurai
2. 発表標題 Onset of psychiatric-diseases spectrum through a combination of embryonic and developmental inflammatory stresses
3. 学会等名 日本神経科学学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Gen Ohtsuki
2. 発表標題 Plasticity of the intrinsic excitability in the acute inflammation and psychiatric disease
3. 学会等名 日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	大槻 元 (Ohtsuki Gen) (60723278)	京都大学・医学研究科・特定教授 (14301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	Johns Hopkins University	Harvard Medical School		
デンマーク	iPSYCH	Aarhus University		