

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K17053

研究課題名（和文）長期的ストレス障害を示す神経基盤解明：免疫内分泌に注目して

研究課題名（英文）Elucidating the Neural Basis of Prolonged Stress Disorders: Focusing on Immunoendocrinology

研究代表者

領家 梨恵（Ryoke, Rie）

東北大学・加齢医学研究所・助教

研究者番号：10737464

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：強いストレス経験が恐怖反応の増強を形成する内分泌・免疫系メカニズムに注目し、PTSDモデル動物を対象に、ストレス経験時、経験後の微細な身体内の変化が恐怖反応増強を引き起こすメカニズムを解明することを目的とする。強いストレスを受ける前に薬理的にストレス反応を減弱させる処置をした後の行動と脳画像の検討を行った。恐怖記憶の強さと相関のみられた脳部位の解析を行った。加えて、血中のストレス関連ホルモンおよびサイトカインの測定を行った。強いストレス経験と関連する脳部位の解析を行った。ストレス経験により後の恐怖反応が増すメカニズムの手がかりを得ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心的外傷となるようなストレスが引き起こす行動と生体の脳形態および免疫系・内分泌系の長期的な変化を検討した。このことは、心的外傷後ストレス障害のようなストレス関連精神疾患のさらなる理解に繋がる。強いストレスを受けた後の生体の状態を時間を追って明らかにした。これは生体がどのように変化するか理解することに繋がり、学術的意義がある。疾患のよりよい治療法を見出す一助となると期待され、社会的意義がある。

研究成果の概要（英文）：I focused on the endocrine and immune mechanisms by which intense stress experiences shape fear response enhancement. The purpose of this study is to elucidate the mechanisms by which minute changes in the body during and after the experience of stress cause fear response enhancement in an animal model of PTSD.

Behavior and brain imaging were examined after treatment to pharmacologically attenuate the stress response prior to exposure to severe stress. Brain regions that correlated with the strength of fear memories were analyzed. In addition, stress-related hormones and cytokines in the blood were measured. Brain regions correlated with the experience of intense stress were analyzed. We obtained clues to the mechanism by which stressful experiences increase later fear responses.

研究分野：行動神経科学

キーワード：恐怖条件づけ 心的外傷後ストレス障害 核磁気共鳴画像法 ラット コルチコステロン サイトカイン

1. 研究開始当初の背景

慢性的な苦痛を伴う心的外傷後ストレス障害 (PTSD) は深刻な問題であり、病態解明が求められている。PTSD の実験的検討はヒトを対象にすることが難しく、げっ歯類の動物モデルを用いて行動学的・神経科学的検討が行われている。“恐怖反応増強効果”を用いた動物モデルでは、数十回の強い電撃をあらかじめ与えた場合、後の恐怖条件づけがより強く成立する。このパラダイムの PTSD モデルとしての有用性が示唆されている (Rau et al., 2005; Ponomarev et al., 2010)。恐怖を伴う情動記憶の形成には、主要なストレス反応系である視床下部-下垂体-副腎 (HPA) 系が関与している (Quervain et al., 2009)。この HPA 系より分泌されるストレス誘発性ホルモンであるグルココルチコイドは、ホメオスタシス維持に重要で、花粉症といった免疫反応の治療に用いられることがある。ストレスによって賦活されるアドレナリンおよびグルココルチコイドの相互作用がラットの PTSD 様症状発症に関与している。また、PTSD 患者の HPA 系反応異常と炎症性サイトカイン活性が報告されている (Yehuda et al., 1996; Tursich et al., 2014)。起炎症性サイトカインは神経成長因子を抑制し、正常な神経回路形成を阻害することで病的な恐怖反応を生じさせると仮定される (Kiank et al., 2010)。

激しいストレス曝露をきっかけとして、慢性的、長期的に苦痛呈するようになる PTSD 発症初期メカニズムは何か？ストレス後のいつまでにどのような治療・介入を行うのが適切なのか。ストレス曝露時または曝露後の内分泌・免疫系メカニズムを明らかにすることで、治療方法だけでなく PTSD 発症へ至らないようにする予防方法発展を目指した。

2. 研究の目的

非常に強いストレスが、後のストレスに対する易刺激性をもたらす内分泌・免疫系と脳形態との関連を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

被験体には成体の Wistar 系雄ラットを用いた。PTSD モデル動物としてこれまでの研究で作成した PTSD 動物モデルパラダイムを用いた (Ryoke et al., 2014)。経時的な実験パラダイム (約 1 か月) を用いて、4 回の電撃 (1.0 mA、1 秒) と 20 分間の強制水泳を組み合わせた複合ストレスを強いストレスラーとするものである。ストレスラーの前後、その後の行動実験後に尾静脈から採血をした。血中サイトカインおよびホルモンを測定した。

非侵襲的手法である小動物用高磁場核磁気共鳴装置 (MRI) を用いて、PTSD 動物モデルパラダイムの前後で生体の頭部 T2 強調画像を撮像し、脳形態を解析した。

ストレスラー曝露時の内分泌系の働きを操作するため、アドレナリン受容体およびグルココルチコイド受容体のそれぞれの拮抗薬をストレスラー曝露前に投与した。

これらにより、ストレスラーの影響を時間経過毎に観察することが可能であった。アドレナリン受容体およびグルココルチコイド受容体のそれぞれの拮抗薬投与が PTSD のような長い時間つづく強い恐怖反応にどのように影響するのかを時間をおいて検討した。

4 . 研究成果

脳を一定の大きさで細かく分画して、一つの塊 (voxel) 毎に統計検定を行う voxel-based morphometry を用いて経時的脳形態解析を行った結果、脳の前方にある皮質部分がストレスによって減少していた。一方で、嗅覚と関連する脳部位がストレスにより増加していた。これらの結果は、PTSD 患者にみられる脳の変化と関連するものであり、モデル動物として妥当性の高い結果が得られたと考えられる。薬物投与による影響として、一次体性感覚野と一次運動野に変化がみられた。これらのストレス前のこれらの薬物投与による脳内の変化は十分に解明されておらず、今後の研究の発展が必要である。

血中のサイトカイン濃度を測定したところ、強いストレス曝露後に IL-1 の減少がみられた。加えて、IL-1 の増加がみられた。強いストレス曝露から 3 週間後に、弱いストレス曝露したところ、強いストレス曝露に加えて薬物投与を受けた群は、IL-1 と IL-1 の両方が低い値を示す傾向にあった。強いストレス曝露の影響を薬物投与により減弱したことで、将来の炎症反応に影響を及ぼした可能性が示唆された。引き続き内分泌系と免疫系が強いストレスによって引き起こされるストレス脆弱性に及ぼす影響を時系列に沿って解析し、ストレス脆弱性を強めるメカニズムを明らかにする必要があると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ryoke Rie, Hashimoto Teruo, Kawashima Ryuta	4. 巻 NA
2. 論文標題 Multiple stress induces amygdalohippocampal volume reduction in adult male rats as detected by longitudinal structural magnetic resonance imaging	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biological Psychiatry Global Open Science	6. 最初と最後の頁 100334 ~ 100334
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bpsgos.2024.100334	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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 *R. RYOKE, M. HIROBE, H. NONAKA, R. KAWASHIMA
2. 発表標題 Anterior amygdalohippocampal area was reduced by severe stress event in adult male rats - Longitudinal structural MRI study
3. 学会等名 NEUROSCIENCE 2019（国際学会）
4. 発表年 2019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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------