

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 19 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24700382

研究課題名(和文) 低養育行動連鎖の分子・神経ネットワーク機構の解明

研究課題名(英文) Analysis for the transgenerational molecular mechanisms of poor maternal behavior

研究代表者

多田 敬典 (Tada, Hirobumi)

横浜市立大学・医学部・助教

研究者番号：20464993

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、幼児期の低養育環境が連鎖するメカニズムを分子レベルから明らかにすることを試みた。本研究では、幼児期の社会的隔離による低養育環境が、脳内大脳皮質神経細胞スパイン内でのコフィリン不活性化を介したアクチン流動性を引き起こすことを発見した。さらに、社会的隔離によるコフィリンの不活性化が、AMPA受容体のシナプスへの移行を障害することを明らかにしてきた。これら成果を指標に、低養育環境、AMPA受容体のシナプス移行、養育行動発現の相関関係の解析を行った。

研究成果の概要(英文)：Poor maternal behaviors have often been reported to be transmitted across generations. In this program, to investigate the transgenerational molecular mechanisms of poor maternal behavior, we study the effect of early life environment in the neocortex related social behavior. We have found that early life stress disrupts synaptic AMPA receptor delivery through adulthood by changing actin dynamics in the neocortex. Furthermore, to elucidate the transgenerational molecular mechanisms, we have evaluated correlation between early life stresses, poor maternal care and synaptic AMPA receptor delivery in the neocortex.

研究分野：分子神経生物学

キーワード：AMPA受容体 アクチン Cofilin 内側前頭前野

1. 研究開始当初の背景

児童虐待が起こる背景や原因には、子育てに対する不安・ストレス、経済的不安などさまざまな問題が複合的に絡み合っている。また親自身が虐待された経験を持つことも大きな要因である。実際、虐待などの不適切な養育が認められる母親は、自分自身も不適切な養育を幼児期に経験していることが数多く報告されている。げっ歯類でも養育行動の低い親ラットに育てられた仔ラットが親になると、世代間を超えて同様の低養育行動を示す。この養育行動低下における世代間連鎖は、非遺伝的に行われており、良好な養育環境下で育った仔ラットでも、養育行動の低い親ラットに育てられると、親になったときに養育行動が低下することが知られているがその分子メカニズムは明らかでない。

2. 研究の目的

虐待における負のスパイラルには世代を超えた共通メカニズムが存在するのか？低養育環境下で育てられた経験を持つラットが親になったとき、養育行動の低下が現れることが報告されている。これまでに社会的隔離による低養育環境下では、AMPA 受容体のシナプスへの移行が妨げられることを突き止めている。申請者は低養育行動がおこる原因として AMPA 受容体のシナプスへの移行阻害により、養育中枢内での神経ネットワーク形成異常が世代間を越えて連鎖的に起きているという仮説を立てた。本研究では、養育行動神経ネットワーク構築阻害における AMPA 受容体シナプス移行阻害を明らかにし、虐待連鎖発症の分子メカニズムに迫ることを目的とする。

3. 研究の方法

社会的隔離（生後直後から生後 2 週目まで、1 日 6 時間、母親兄弟ラットから隔離）をされた経験を持つ親ラットと同親ラットに育てられたラットを作製する。これらラットの脳内機能変化を AMPA 受容体シナプス移行を中心に分子生物学的、電気生理学的手法により解析をする。また養育行動の解析を同時に行い、社会的隔離と低養育行動、AMPA 受容体シナプス移行の関係性を明らかにする。

4. 研究成果

現在までに、幼児期の社会的隔離（生後直後から生後 2 週目まで、1 日 6 時間、母親兄弟ラットから隔離）による低養育環境が、社会性形成に重要な脳内大脳皮質神経細胞スパイン内でのアクチン脱重合因子コフィリンの不活性化を引き起こすことをウェスタンブロット法により明らかにした。

不活性化型コフィリンの増加は、アクチン流動性の低下を引き起こすことを GFP アクチンを用いた FRAP(光褪色後蛍光回復法)解析により明らかにし、さらに AMPA 受容体のシナプスへの移行を障害することを明らかにした。

これら低養育環境による AMPA 受容体シナプス移行障害メカニズムを指標に、低養育環境、AMPA 受容体のシナプス移行、低養育行動発現の相関性を解析した。

養育行動判定には、生後 1 日目から 5 日目までの仔ラットに対する母性行動を計測した。母性行動は次の各項目について+2, +1, 0 のスコアをつけることで評価した。

1) 仔ラットの身体をなめる等の行動(licking/grooming)、 2) 仔ラットを巣に連れ帰る行動(pup-retrieval)、 3) 仔ラットのために巣を作る行動(nesting)、 4) 仔ラットに覆い被さる行動(crouching)。

現在までに顕著な相関性が見られないこ

とから、他系統の動物を用いての作成も同時に試みている。ストレスの感受性にはラットの系統によって様々であることから、顕著な差を抽出するためにSDラット以外に、Fischer, Wisterなどの様々な系統のラットを用いて解析を行っている。

5. 主な発表論文等

(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 3 件)

Tada H, Kuroki Y, Funabashi T, Kamiya Y, Goto T, Suyama K, Sano A, Mitsushima D, Etgen AM, Takahashi T. "Phasic synaptic incorporation of GluR2-lacking AMPA receptors at gonadotropin-releasing hormone neurons is involved in the generation of the luteinizing hormone surge in female rats." Neuroscience(査読あり), 248:664-669, 2013. doi: 10.1016/j.neuroscience.

Miyazaki T, Takase K, Nakajima W, Tada H, Ohya D, Sano A, Goto T, Hirase H, Malinow R, Takahashi T. "Mechanisms underlying disruption of cortical function by neonatal isolation in rodents." J. Clin Invest. (査読あり), 122(7):2690-2701, 2012. doi: 10.1172/JCI63060.

Miyazaki T, Kunii M, Tada H, Sano A, Kuroiwa Y, Goto T, Malinow R, Takahashi T. "Developmental AMPA receptor subunit specificity during experience-driven synaptic plasticity in

the rat barrel cortex." Brain Res.(査読あり), 1435:1-7, 2012. doi: 10.1016/j.brainres.2011.11.033.

[学会発表](計 12 件)

多田敬典、須山紅美子、高橋琢哉
「若年期優劣関係を決定する分子メカニズムの解明」

包括型脳科学研究推進支援ネットワーク冬のシンポジウム、ホテル東京ガーデンパレス(東京都文京区)、2014年12月12日

Tada H, Suyama K, Takahashi T
Neonatal chronic stress alters actin dynamics and experience-driven synaptic plasticity via ADF/cofilin inactivation in the rat neocortex
Neuroscience2014, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市), 2014年9月13日

Yamamoto N, Taka A, Suyama K, Tada H, Takahashi T
Sex difference of the effect of neonatal social isolation stress on experience driven synaptic delivery of AMPA receptors in rat neocortex
Neuroscience2014, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市), 2014年9月13日

多田敬典、須山紅美子、高橋琢哉
「低養育環境ストレスによる攻撃行動発現制御の脳内ネットワーク分子メカニズムの解明」

第21回日本行動神経内分泌学研究会全国集会、ホテル美やま(埼玉県秩父市)、2014年9月4日

Tada H, Suyama K, Takahashi T
Neonatal chronic stress alters actin dynamics and experience-driven

synaptic plasticity via ADF/cofilin inactivation in the rat neocortex
CSHL meeting, New York (USA), 2014 年 5 月 31 日

Tada H, Suyama K, Takahashi T
Neonatal chronic stress alters actin dynamics and experience-driven synaptic plasticity via ADF/cofilin inactivation in the rat barrel cortex.
Neuroscience2013, San Diego (USA), 2013 年 11 月 12 日

Tada H, Suyama K, Takahashi T
Neonatal chronic stress alters actin dynamics and experience-driven synaptic plasticity via ADF/cofilin inactivation in the rat barrel cortex
CSHL meeting, New York (USA), 2013 年 7 月 20 日

Tada H, Suyama K, Takahashi T
幼弱期慢性ストレス付加によるバレル皮質シナプス可塑性変化の分子メカニズムの解明
Neuro2013, 国立京都国際会館(京都府京都市), 2013 年 6 月 22 日

Tada H, Suyama K, Takahashi T
Neonatal chronic stress alters actin dynamics and experience-driven synaptic plasticity via ADF/cofilin inactivation in the rat barrel cortex. [招待講演]
第 90 回日本生理学会大会, タワーホール船堀(東京都江戸川区), 2013 年 3 月 27 日

Tada H, Suyama K, Takahashi T
Sex difference of the effect of neonatal social isolation on experience driven

synaptic delivery of AMPA receptors in rat barrel cortex
Neuroscience2012, New Orleans (USA), 2012 年 10 月 17 日

Tada H, Suyama K, Takahashi T
“ Sex difference of the effect of neonatal social isolation on experience driven synaptic delivery of AMPA receptors in rat barrel cortex”
第 35 回日本神経科学大会、名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)、2012 年 9 月 21 日

Tada H, Suyama K, Takahashi T
Sex difference of the effect of neonatal social isolation on experience driven synaptic delivery of AMPA receptors in rat barrel cortex
International Symposium “ Neocortical Organization ”、自然科学総合研究機構(愛知県岡崎市)、2012 年 3 月 12 日

{その他}
ホームページ等
<http://neurosci.med.yokohama-cu.ac.jp/2.html>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

多田 敬典 (Tada, Hirobumi)

横浜市立大学・医学部・助教

研究者番号 : 20464993

(2)研究分担者

()

研究者番号 :

(3)連携研究者

()

研究者番号 :