

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 16 日現在

機関番号：32202  
研究種目：基盤研究(C) (一般)  
研究期間：2014～2016  
課題番号：26460321  
研究課題名(和文)レジリエンスの分子機構：プロラクチン放出ペプチドによるニューロン新生仮説の検証

研究課題名(英文)The molecular mechanism of resilience: an association between prolactin releasing peptide and neurogenesis

研究代表者  
吉田 匡秀 (Yoshida, Masahide)  
自治医科大学・医学部・助教

研究者番号：30533955  
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：社会的敗北ストレスによって視床下部背内側核、延髄弧束核、延髄腹外側核に存在するプロラクチン放出ペプチド産生ニューロンが活性化した。プロラクチン放出ペプチド遺伝子欠損マウスは恐怖の作動閾値が低下していることを見出した。プロラクチン放出ペプチドは心的外傷後ストレス障害(PTSD)の発症を抑制できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Social defeat stress activated prolactin releasing peptide (PrRP)-synthesizing neurons in the dorsomedial hypothalamic nucleus, caudal nucleus tractus solitarius and ventrolateral medulla. PrRP deficient mice were suggested to have a lower fear threshold. PrRP may prevent the development of post-traumatic stress disorder (PTSD).

研究分野：生理学

キーワード：ストレス プロラクチン放出ペプチド レジリエンス 心的外傷後ストレス障害

## 1. 研究開始当初の背景

慢性的なストレスや深刻なストレスを受けた後、うつ病や心的外傷後ストレス障害(PTSD)に苦しむヒトがいる。一方で、ストレスを受けても回復するヒトもいる。この違いはストレス負荷状態から正常な状態に戻ろうとする復元力・回復力(レジリエンス)が個人により異なることが一因である。すなわち、ストレスを受けてもレジリエンスが十分なヒトは精神障害を起こさずにすむと考えられる。レジリエンスの重要性は臨床的に示されてきたがその分子基盤は判っていないかった。

プロラクチン放出ペプチド(PrRP)は、脳内において視床下部背内側核、延髄弧束核、延髄腹外側核の3カ所に限局して存在する神経ペプチドである。下垂体前葉に存在するGタンパク質共役型受容体GPR10に対するリガンドとして同定された。PrRPはプロラクチン放出を促進する神経ペプチドとして報告されたが、PrRPは下垂体前葉を制御する他の視床下部ホルモンとは違い、正中隆起に投射するニューロンには発現しておらず、門脈血中には放出されないことが判ってきた。そのため、PrRPの生理機能に関しては不明な点が多かった。

研究代表者らはPrRPの生理的な機能について、ストレスとの関連を示唆する結果を得ていた。すなわち、PrRP産生ニューロンが精神的ストレスである条件恐怖刺激によって活性化すること、PrRP遺伝子欠損マウスは条件恐怖学習における恐怖記憶が増強することを見出していた。これらの結果からPrRPがストレス負荷状態からの回復を促進するレジリエンス亢進因子である可能性を考えた。

## 2. 研究の目的

(1) 本研究の目的は、PrRPのレジリエンス亢進作用を検証することであった。

(2) さらに、PrRPのレジリエンス亢進作用はニューロン新生を介しているかを検証することであった。

## 3. 研究の方法

(1) 急性および慢性ストレス負荷には社会的敗北ストレスを用いた。慢性ストレスは一日10分の社会的敗北ストレスを5日間行った。PrRP産生ニューロンの活性化はFosタンパク質とPrRPの二重免疫組織化学染色を用いて解析した。行動試験には高架式十字迷路試験、社会相互作用試験、社会的探索試験、尾懸垂試験、強制水泳試験を用いた。社会的敗北ストレス中の行動は、攻撃者(CD-1系統マウス)からの攻撃、敗北姿勢、すくみ行動、立ち上がり行動、逃避行動を解析した。PrRP産生ニューロンの破壊にはPrRP産生ニューロン特異的にヒトIL-2受容体 $\alpha$ (hIL-2R $\alpha$ )

を発現するBACクローントランスジェニック(PrRP-IL-2R $\alpha$  Tg)ラットを用いた。これらの方法を用いて以下の実験を行った。

- ①急性の社会的ストレス負荷後のPrRP産生ニューロンの活性化を解析した。
- ②慢性の社会的敗北ストレス1日目と5日目のストレス負荷中の行動を解析した。
- ③PrRP遺伝子欠損マウスを用いて、慢性の社会的敗北ストレス負荷前と後に行動試験を行い、ストレスによる行動変化を観察した。
- ④PrRP-IL-2R $\alpha$  TgラットにhIL-2R $\alpha$ に対するイムノトキシンを脳内局所に投与することで局所のPrRP産生ニューロンを破壊できるかを検討した。

## 4. 研究成果

(1) ①急性の社会的ストレス負荷によって視床下部背内側核、延髄弧束核、延髄腹外側核に存在するPrRP産生ニューロンが活性化された。

②PrRP遺伝子欠損マウスはストレス中に、敗北姿勢を示すまでの潜在時間が顕著に早かった。

③PrRP遺伝子欠損マウスに慢性の社会的敗北ストレスを負荷すると社会的探索試験において、自らと同系統のB6Nマウスに対する探索行動が有意に減少していた。社会的敗北ストレス負荷には攻撃者としてCD-1系統のマウスを用いたにも関わらず、自らと同系統のB6Nマウスに対する探索行動が減少した。

④PrRP-IL-2R $\alpha$  TgラットにhIL-2R $\alpha$ に対するイムノトキシンを延髄弧束核に局所投与すると局所のPrRP産生ニューロンを破壊することができた。

(1)の結果から、①PrRPは恐怖の作動閾値を上昇させる因子であること、②PrRP遺伝子欠損マウスは慢性的な社会的敗北ストレスを受けると、社会的な恐怖記憶が過度に汎化することが示唆された。(2)に関しては、PrRPがニューロン新生を亢進させるかを検証していく。PTSD患者は「恐怖記憶の過度な汎化」が原因と考えられる回避症状が起こる。本研究成果は恐怖記憶の汎化メカニズムの解明に繋がる可能性がある。

## 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4件)

①Takayanagi Y, Yoshida M, Takashima A, Takanami K, Yoshida S, Nishimori K, Nishijima I, Sakamoto H, Yamagata T, Onaka T: Activation of supraoptic oxytocin neurons by secretin facilitates social recognition. *Biological Psychiatry*

81(3):243-251, 2017.

②Okabe S, Yoshida M, Takayanagi Y, Onaka T.: Activation of hypothalamic oxytocin neurons following tactile stimuli in rats. *Neurosci Lett.* 600: 22-27, 2015.

③Onaka T, Okabe S, Takayanagi Y, Yoshida M.: Noxious or Non-Noxious Inputs to Oxytocin Neurons: Possible Roles in the Control of Behaviors. *Interdisciplinary Information Sciences* 21 (3) : 189-195, 2015.

④Nishimori K, Sato K, Hidema S, Yoshida M, Mizukami H : Oxytocin Receptor-expressing Neurons and Nuclei in the Regulation of Social Behaviors. *Interdisciplinary Information Sciences* 21(3) 283-288 2015

〔学会発表〕(計 16 件)

①吉田匡秀, 高柳友紀, 犬束歩, 尾仲達史: 遺伝子改変動物とウイルスベクターを用いたオキシトシンシステム特異的な機能調節. 第 94 回日本生理学会大会、アクトシティ浜松、2017 年 3 月 28-30 日 (招待口演)

②高柳友紀、吉田匡秀、尾仲達史: 社会行動におけるオキシトシンの働き. 第 122 回日本解剖学会総会・全国学術集会、長崎大学坂本キャンパス、2017 年 3 月 28 日～30 日、(招待口演)

③尾仲達史、Naranbat Nasanbuyan、吉田匡秀、高柳友紀、犬束歩: 社会的敗北とオキシトシン. 第 27 回日本行動神経内分泌研究会、牛窓研修センターカリヨンハウス、2017 年 4 月 28-30 日 (一般口演)

④犬束歩、吉田匡秀、高柳友紀、山中章弘、尾仲達史: 視床下部特定回路の活動操作と活動記録. 第 44 回 自律神経生理研究会、日本光電工業(株)フェニックスアカデミー、2016 年 12 月 3 日 (一般口演)

⑤ Okabe S, Takayanagi Y, Yoshida M, Inutsuka A, Onaka T: Do stroking stimuli induce a pleasurable sensation in rats. 日本動物心理学会第 76 回大会、北海道大学 学術交流会館、2016 年 11 月 23～25 日 (ポスター発表)

⑥尾仲達史、高柳友紀、吉田匡秀、岡部祥太: 恐怖あるいは親和的刺激に対する神経内分泌系と行動における反応: オキシトシンの働き. 第 93 回日本生理学会大会、札幌コンベンションセンター、2016 年 3 月 22～24 日 (一

般口演)

⑦渡辺純、吉田匡秀、高柳友紀、尾仲達史: トランスジェニックラットを用いたペプチド選択性ニューロン破壊法の開発. 第 15 回自治医科大学シンポジウム、自治医科大学、2016 年 9 月 15-16 日. (ポスター発表)

⑧Matsumoto M, Yoshida M, Inutsuka A, Takayanagi Y and Onaka T: Do mice console their distressed mates? 2<sup>nd</sup> JMU Workshop for Graduate Students. Jichi Medical University, Sep. 16, 2016. (一般口演)

⑨岡部祥太、吉田匡秀、高柳友紀、尾仲達史: 接触刺激に対するラット視床下部オキシトシン産生細胞の活性化と超音波発声. 第 42 回日本神経内分泌学会 第 23 回日本神経行動内分泌研究会 合同学術集会、仙台市戦災復興記念館、2015 年 9 月 18～19 日 (ポスター発表)

⑩Onaka T, Takayanagi Y, Yoshida M, Okabe S: Noxious or Non-Noxious Inputs to Oxytocin Neurons: Possible Roles in the Control of Behaviors. Parvo- and Magnocellular Symposium in Sendai, 17 Sep, 2015. (招待講演)

⑪吉田匡秀: レジリエンスの分子機構. 平成 27 年度栃木県小児保健会総会・研修会、シンポジウム「困難を乗り越える“レジリエンス”を育てる」、自治医科大学、2015 年 6 月 6 日. (招待講演)

⑫高柳友紀、吉田匡秀、尾仲達史: オキシトシンによる情動・社会行動の制御. 第 92 回日本生理学会大会. 神戸国際会議場・展示場、2015 年 3 月 21-23 日 (一般口演)

⑬尾仲達史、吉田匡秀、高柳友紀: 条件恐怖ストレスの神経内分泌反応における内側扁桃体の働き. 第 92 回日本生理学会大会. 神戸国際会議場・展示場、2015 年 3 月 21-23 日 (一般口演)

⑭高柳友紀、吉田匡秀、尾仲達史: 神経ペプチド産生細胞を特異的に破壊するためのトランスジェニックラットの作製. 第 2 回共感性領域班会議、奈良市、2015 年 1 月 9-10 日 (ポスター発表)

⑮Nasanbuyan N, Yoshida M, Takayanagi Y, Onaka T: Emotional contagion of social defeat: activation of oxytocin/oxytocin receptor system. 第 2 回共感性領域班会議、奈良市、2015 年 1 月 9-10 日 (ポスター発表)

⑩Onaka T, Yoshida M, Takayanagi Y: Lesions of vasopressin neurons by use of vasopressin-DTR transgenic rats. Satellite meeting of ICN 2014 in Sydney “Recent and Future Trends in Neuroendocrinology—from Asia and Oceania to Global—” Novotel Sydney Manly Pacific, 16 Aug. 2014. (一般口演)

[図書] (計 1 件)

尾仲達史、吉田匡秀、高柳友紀：不安・恐怖とオキシトシン. アンチ・エイジング医学 11 (1) : 24-33, 2015. (2月1日発行)

[産業財産権]

なし

○出願状況 (計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

<http://www.jichi.ac.jp/usr/pysl/admpys1/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

吉田 匡秀 (Yoshida, Masahide)  
自治医科大学・医学部・助教  
研究者番号：30533955

### (2) 研究分担者

なし ( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

なし ( )

研究者番号：

### (4) 研究協力者

なし ( )