

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：82611

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17349

研究課題名（和文）乳児期の慢性的ストレスにより影響を受けた脳腸相関への迷走神経刺激による効果の解析

研究課題名（英文）Early life stress from allergic dermatitis causes depressive-like behaviors in adolescent male mice through neuroinflammatory priming

研究代表者

橋本 興人（Hashimoto, Okito）

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 疾病研究第四部・研究生

研究者番号：70836197

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：幼少期のアトピー性皮膚炎(AD)は乳児期の代表的な皮膚疾患の一つであり強い掻痒感により生活の質を著しく低下させるだけでなく、その後のアレルギー疾患への引き金になることが知られています。さらに注目すべきは近年の大規模コホート研究により、ADの有無は、自閉症や注意欠陥多動性障害の合併や、将来の不安症や鬱の発症に関係するとこれまでの研究で示唆されています。今回の乳幼児期のマウスにADを人為的に発症させたところ思春期で鬱様症状を呈しやすい状態になっているという結果は、これまで疫学的に示されてきた幼少期のADと成長してからの精神疾患合併の関連性を動物実験・分子レベルで支持する成果として注目されます。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで乳幼児期のアトピー性皮膚炎に対する予防や治療として皮膚症状や随伴するアレルギー症状に焦点をあてた予防・治療計画が主流でありましたが、今後は将来の精神・神経発達を含めた予防や治療の重要性を示すことが出来ました。また、乳幼児期のストレス全般においてその後の精神・神経発達への影響に脳内炎症に対するプライミング機構の関与が明らかとなってきています。本研究では乳幼児期の環境が将来の精神・神経発達へ及ぼす影響に対する分子機構の一部を明らかにすることが出来、今後新たな予防法や治療法開発につながる事が期待されます。

研究成果の概要（英文）：Allergic dermatitis (AD), associated with pruritus and itchiness, is one of the major stressful conditions early in life. AD also influences the incidence of neuropsychiatric disorders and developmental disorders through neuro-immune interactions. To the best of our knowledge, there is no report that assesses the effects of early childhood dermatitis on psychiatric disorders later in life using an animal model. Here, we developed an oxazolone (Ox)-induced AD model in the early life and found that we suggest that early life stress from AD aggravates susceptibility to systemic inflammation in the adolescent brain, leading to depressive behaviors with abnormal kynurenine metabolism.

研究分野：精神神経免疫

キーワード：神経炎症 マイクログリア 乳児期ストレス プライミング 鬱 アトピー性皮膚炎

## 1. 研究開始当初の背景

近年、小児期から思春期における精神疾患や発達障害の罹患者数増加が指摘されている。心身の発達において乳幼児期の成育環境が非常に重要であり、乳幼児期の慢性的ストレス負荷がその後の身体的・精神的発達において大きな影響を及ぼすことが知られている。アトピー性皮膚炎は強い掻痒感を伴う湿疹の増悪・改善を繰り返す慢性の皮膚疾患である。日本を含めた先進国において乳幼児の約 15%がアトピー性皮膚炎に罹患しており、将来的に他のアレルギー性疾患を罹患するリスクだけでなく精神疾患や発達障害の罹患リスクが高まることが疫学的に報告されているが詳細な因果関係や分子メカニズムに関してはほとんど何も分かっていない。

## 2. 研究の目的

中枢神経系の発達において乳児期は非常に重要な時期であり、乳児期の慢性的ストレスによる中枢神経系への影響がその後の精神神経発達において大きな影響を及ぼすことが知られている。ヒトにおける乳幼児期での慢性的ストレスとして、虐待やネグレクトといった生育環境によるストレスが挙げられる。また、近年急速に増加しつつある乳児期アレルギー疾患の代表であるアトピー性皮膚炎も乳児期の慢性的ストレスとなり、その後の精神神経発達に影響を及ぼすことが示唆されている。そこで、本研究では乳児期のマウスを用いてアトピー性皮膚炎様モデルによるストレスを一定期間与えた後、発達過程での行動学および生理学的変化を検討するとともに、中枢神経系の機能および構造への影響を明らかにすることを目的とする。

## 3. 研究の方法

まず初めに乳幼児期のマウスに化学物質であるオキサゾロンで反復刺激を行いアトピー性皮膚炎のモデルマウス作成を行った。具体的には生後 2 日目の乳児期マウスにオキサゾロン塗布による感作を行い、生後 9 日目から 2~3 日おきに計 10 回、両耳へのオキサゾロン塗布によりアトピー性皮膚炎モデルマウス作成を行った。生後 30 日目のアトピー性皮膚炎モデルマウスは著明な両耳の肥厚を認めるとともに、血清の IgE 上昇や耳組織内での Th2 細胞優勢のサイトカイン発現を認め、アトピー性皮膚炎様の皮膚炎が形成されていることが確認できた。また、生後 30 日目のアトピー性皮膚炎モデルマウスはコントロールマウスと比べてストレスの指標である血中のコルチコステロン上昇及び体重減少を認めており、ストレス環境下に暴露されている状態が示された。上記、アトピー性皮膚炎誘導マウス (AD マウス) を用いて、幼少期の慢性ストレスによる思春期での精神神経発達への影響の解析を行った。

#### 4 . 研究成果

生後 40 日目の AD マウスの行動解析を行ったところ明らかな異常は認めなかったが、AD マウスの扁桃体において脳内炎症に関わる主要な細胞であるミクログリアの機能抑制因子、CD200R1、の発現が抑制されていた。さらにリポポリサッカライド(LPS)全身投与による全身性炎症反応を誘導したところ、AD マウスの扁桃体や海馬では Iba-1 陽性の活性型ミクログリアの数が有意に増加していた。また LPS 全身投与 4 時間後の AD マウスの海馬での IL-6 の有意な発現上昇を認めた。以上の結果から、生後 40 日目の AD マウスの脳内では炎症反応に対するプライミング状態が誘導されていたことが明らかとなった。生後 40 日目に LPS 全身投与を行い 24 時間後の行動解析を行った結果、AD マウスでは糖嗜好試験におけるシヨ糖水飲水割合低下や尾懸垂試験における無動時間の増加といった鬱様症状を示した。また、LPS 全身投与 4 時間後の AD マウスの海馬、前頭前皮質や扁桃体において、キヌレニン代謝の律速酵素である IDO や KMO の発現が LPS 投与群で有意に上昇を認めたことからキヌレニン代謝異常による代謝産物の影響で鬱様症状が誘導されていることが示唆された。

これまで乳幼児期の AD に対する予防や治療として皮膚症状や随伴するアレルギー症状に焦点をあてた予防・治療計画が主流であったが、今後は将来の精神・神経発達を含めた予防や治療の重要性を示すことが出来た

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 0件）

1. 著者名 Okito Hashimoto, Hiroshi Kuniishi, Yuko Nakatake, Mitsuhiko Yamada, Keiji Wada, Masayuki Sekiguchi	4. 巻 90
2. 論文標題 Early life stress from allergic dermatitis causes depressive-like behaviors in adolescent male mice through neuroinflammatory priming	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain, Behavior, and Immunity	6. 最初と最後の頁 319-331
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbi.2020.09.013	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2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 橋本 興人, 國石 洋, 山田 光彦, 和田 圭司, 関口 正幸
2. 発表標題 Early-life stress induced by allergic dermatitis causes hypersensitive state of immunological response for systemic inflammation in adolescent brain
3. 学会等名 日本神経科学学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 橋本 興人・関口 正幸
2. 発表標題 幼少期の皮膚炎によるストレスは思春期の脳内炎症に対するプライミング効果を介して鬱様症状を誘導する
3. 学会等名 情動研究会
4. 発表年 2020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
---------	---------