

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：82611

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20328

研究課題名（和文）凄惨な場面の目撃による幼少期トラウマがストレス脆弱性に及ぼす影響と脳内基盤の解明

研究課題名（英文）The effects of early-life psychosocial traumatic experiences on emotions and stress vulnerability in adulthood.

研究代表者

中武 優子（Nakatake, Yuko）

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所 精神薬理研究部・リサーチフェロー

研究者番号：40966800

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、幼少期の心理社会的なトラウマ経験が成長後の情動とストレス脆弱性に及ぼす影響について検討した。その結果、幼少期のトラウマ経験単独では成長後の情動に影響を及ぼさないことが明らかとなった。一方、成体期に単独では影響が認められない軽度のストレスを負荷したところ、血中コルチコステロン値やうつ様行動および不安様行動が幼少期非トラウマ経験群と比較して有意に増加することが示された。さらに、内側前頭前皮質では、炎症に関連する遺伝子発現の上昇が認められた。これらのことから、幼少期トラウマ経験は、後のストレスに対する脆弱性を形成し、うつ様行動や不安様行動などの情動変容を誘発させることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

幼少期のトラウマ経験は、成長後にうつ病や不安障害などの精神疾患の発症率を増加させる要因の1つである。これは、神経回路が未成熟な幼少期に外部からの刺激が加わることで正常な神経発達が阻害され、後のストレスなどの刺激に対する脆弱性が生じるためと考えられている。

本研究では幼少期トラウマモデルを作成し、心理社会的なトラウマ経験が後のストレスに対する反応を増大させ、うつ様行動や不安様行動などを誘発させることを明らかにした。成体期の軽度なストレス負荷により情動変容が生じる幼少期トラウマモデルは、ストレス関連精神疾患の病態解明を進める上で有益なモデルとなることが期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we examined the effects of early-life psychosocial traumatic experiences on emotions and stress vulnerability in adulthood. As a result, early-life traumatic experiences alone did not affect adult emotional behavior. On the other hand, mild stress exposure in adulthood, which alone had no effect on emotional behavior, significantly increased blood corticosterone levels and depressive and anxiety-like behaviors compared to the non-traumatic experience group. In addition, increased gene expression related to inflammation was found in the medial prefrontal cortex. These findings suggest that early-life traumatic experiences can shape vulnerability to later stress and induce emotional alterations such as depressive and anxiety-like behaviors.

研究分野：実験心理学

キーワード：ストレス脆弱性 心理的ストレス 幼少期トラウマ マウス

1. 研究開始当初の背景

幼少期にトラウマを経験すると、成長後にうつ病や不安障害などの精神疾患の発症率が上昇することが知られている (Cloitre et al., 2009)。これは、神経回路が未成熟な幼少期に外部からの刺激が加わることで正常な神経発達に阻害され、後のストレスなどの刺激に対する脆弱性が生じるためと考えられている。近年、インターネットを含むメディアの発達により、子どもでさえも凄惨な場面に触れる機会が増大している。感受性豊かな幼少期に凄惨な場面に触れることは、精神機能の正常な発達に重大な影響を及ぼす恐れがある。しかしながら、身体的虐待やネグレクトなどと比べ、幼少期の凄惨な場面の目撃によるトラウマ経験が脳や精神の発達に及ぼす影響については十分な知見が得られていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、幼少期の心理社会的なトラウマ経験が成長後の情動とストレス脆弱性に及ぼす影響について明らかにすることである。具体的には、幼少期のマウスに同種他個体の社会的敗北場面を目撃させることで心理社会的なトラウマ経験を負荷し、成長後の情動行動とストレスに対する反応性について評価を行った。さらに、通常のマウスでは情動に影響が及ばない軽度ストレスを幼少期トラウマ経験マウスに負荷した際の情動行動とストレス応答を評価することで、凄惨な場面の目撃を利用した心理社会的トラウマ経験がストレス脆弱性に及ぼす影響について検討を行った。

3. 研究の方法

(1) 幼少期トラウマ負荷マウスの作成

幼少期のトラウマ経験として、離乳後のマウスに同種他個体 (C57BL/6J) が攻撃的な別種マウス (ICR) から攻撃を受ける社会的敗北場面を透明な仕切り越しに目撃させる操作を 1 日 10 分間、10 日間連続で行った。トラウマ刺激終了後は、集団飼育を行った。成体期に与える追加のストレス負荷として、10 週齢になった時点で 1 日 1 時間の拘束ストレスを 7 日間連続で行った。

(2) 評価方法

うつ様行動の評価として、社会的相互作用試験およびスクローズ嗜好性試験を行い、不安様行動の評価としてオープンフィールド試験および高架式十字迷路試験を行った。ストレス応答の評価として、ストレス負荷 20 分後に採血を行い、ELISA 法にて血中のコルチコステロン濃度を測定した。また、情動を制御する領域として重要な内側前頭前皮質をストレス負荷の翌日に採取し、ストレスによる情動行動変化との関連が示唆されている遺伝子について qRT-PCR 法にて発現解析を行った。

4. 研究成果

(1) 血中コルチコステロン濃度

幼少期の社会的敗北目撃によるトラウマ刺激が HPA 系を活性化させるのか評価した。その結果、社会的敗北を目撃した幼少期マウスでは血中コルチコステロン濃度が有意に上昇することが示された。さらに、幼少期に社会的敗北を繰り返し目撃したマウスでは、対照群と

比較して成体期の拘束ストレス負荷後に血中コルチコステロン濃度が有意に上昇することが明らかとなった。これらの結果から、幼少期の社会的敗北目撃は HPA 系を活性化させるストレスラーであり、反復的に曝露させることで後のストレスに対しても過剰な応答性を形成することが示された。

(2) 情動行動

幼少期トラウマ経験と後の拘束ストレス負荷が成長後の情動行動にどのような影響を及ぼすのか検討を行った。行動試験の結果、幼少期のトラウマ経験単独および成体期の拘束ストレス単独では、それぞれうつ様行動および不安様行動は観察されなかった。一方で、幼少期にトラウマを経験し成体期にさらに拘束ストレスを負荷されたマウスは、オープンフィールド試験において中心部滞在時間の減少を示し、高架式十字迷路試験においてオープンアームの滞在時間の減少を示したことから不安様行動が観察された。また、スクロース嗜好性試験においてスクロース溶液に対する嗜好性の低下を示したことから、うつ様行動が観察された。一方、ICR マウスおよび C57BL/6J マウスを標的とした社会的相互作用試験では、特に影響は認められなかった。これらの結果から、反復的な幼少期トラウマ経験は、通常であれば情動に影響しない軽度なストレス刺激に対して過剰に応答することでうつ様行動や不安様行動を誘発することが示された。

(3) 遺伝子発現

情動の制御に重要な領域である内側前頭前皮質に着目し、遺伝子発現解析を行った。その結果、幼少期トラウマ経験により TLR4 と GFAP の遺伝子発現量が有意に増加することが示された。Toll 様受容体を発現するアストロサイトは TLR4 のリガンドにより活性化され、神経細胞障害性に働くことが知られている。これらの結果から、ストレスに対する感受性の増大およびストレス負荷後の情動変容の形成に内側前頭前皮質内における炎症関連反応が一部関与する可能性が示唆された。

以上より、幼少期に社会的敗北の目撃を用いたトラウマを経験することそのものは成長後の情動に影響を与えない一方で、後のストレスに対する脆弱性を形成し、うつ様行動や不安様行動などの情動変容を誘発することが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0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 Yuko Nakatake, Hiroki Furuie, Mitsuhiko Yamada	4. 巻 158
2. 論文標題 An emotional stress model using witnessing social defeat scenes in mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Folia Pharmacol. Jpn.	6. 最初と最後の頁 39-42
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1254/fpj.22104	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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中武優子、古家宏樹、山田光彦
2. 発表標題 幼少期トラウマ刺激が成体期の情動およびストレス脆弱性に及ぼす影響
3. 学会等名 日本神経精神薬理学会
4. 発表年 2023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
---------	---------