

〔課程-2〕

審査の結果の要旨

氏名 ベナー 聖子

本研究は、発達期における環境因子が神経内分泌ストレス応答系の発達に及ぼす影響と成熟期における行動異常発現との関係を明らかにすることを目的とし、行動異常を引き起こす発達期の化学的環境因子により神経内分泌ストレス応答系異常がみとめられるか、および神経内分泌ストレス応答系異常引き起こす社会的環境因子により行動異常がひきおこされるかについて、マウスを用いて検討した。行動学的解析・神経内分泌学的解析・遺伝子発現解析手法を用いた一連の実験結果として、下記の成果を得ている。

1. 発達期の化学的環境因子である 2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-*p*-ジオキシン (TCDD) の周産期曝露により行動異常を引き起こすことが所属研究室の先行研究で確認されている曝露条件を用いた。その条件において、神経内分泌ストレス応答系の関わる行動に異常が顕れることが確認された。すなわち、TCDD を体重 1 kg あたり 0.6 μ g の用量で投与した母獣から生まれた仔 (TCDD 0.6 群) は成熟後に、新奇状況において、血中コルチコステロン値の過剰な分泌を伴う探索行動の低下がみとめられた。この行動表現型は、合成グルココルチコイドであるデキサメタゾン (DEX) により変容したことから、神経内分泌ストレス応答系の制御が関係する行動であることが示唆された。一方、DEX 投与による甘味嗜好性を調べたところ、TCDD を体重 1 kg あたり 3.0 μ g の用量で投与した母獣から生まれた仔 (TCDD 3.0 群) でのみ DEX の効果が消失しており、この群において神経内分泌ストレス応答機能が破綻している可能性が示唆された。
2. ストレス刺激に対するコルチコステロン分泌を指標とした神経内分泌学的解析の結果、周産期 TCDD 曝露マウスで異常が認められた。拘束ストレス負荷試験、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH) 負荷試験、ハンドリングストレス負荷試験に基づく神経内分泌ストレス応答機能の活性に関する解析において、TCDD 0.6 群ではストレス刺激に対して過剰な亢進が認められ、ストレスへの感受性が高まっていることが示唆された。他方、TCDD 3.0 群ではストレス刺激に対するコルチコステロン分泌亢進時間が遅延していたこと、および DEX/CRH 負荷試験に基づく結果より、神経内分泌ストレス応答系のフィードバック機能の制御障害が示唆された。

3. 神経内分泌ストレス応答系の制御に関連する脳領域において遺伝子発現解析を行った結果、TCDD 3.0 群の海馬 CA3 領域において、CRH 受容体 (CRH-R1) の発現低下が認められた。これは、TCDD 3.0 群における神経内分泌ストレス応答系のフィードバック機能の制御異常を裏付ける結果である。
4. 神経内分泌ストレス応答系の発達異常につながる社会的環境因子として、幼若期社会的ストレスを負荷したマウスを作出し、社会性行動の異常が生じることを見出した。社会的隔離 (ED) を行ったマウスでは、上記周産期 TCDD 曝露マウスと同様の行動表現型である競争優位性の低下が発現した。一方、ED と類似した幼若期社会的ストレス条件である母子分離 (MS) を行ったマウスでは逆に競争優位性が高い傾向が認められた。以上の行動学的解析結果より、幼若期の生育環境上の一時的なストレスが、社会性にかかわる問題の発症や重症化の要因となり得る可能性が示された。
5. 関連遺伝子発現解析の結果、顕著な競争劣位性を呈した ED マウスの脳では、海馬において神経活動を反映する遺伝子の発現低下が認められ、前頭前皮質において神経形態制御に関わるとされる遺伝子の発現が低下していた。個体ごとの競争優位性と脳領域特的な遺伝子発現プロファイルを対応づけることで競争優位性の神経基盤の新たな手がかりを得ることができた。MS マウスではこれらの遺伝子発現変動は認められなかったが、ED と MS マウス両方に共通して認められた変化として、扁桃体において神経活動を反映する遺伝子の発現が増加していた。周産期 TCDD 曝露マウスの扁桃体においても同様の変化が報告されていることから、扁桃体の機能が発達期の環境因子の影響を受けやすいことが示唆された。

以上より、本研究では新規の知見として、成熟期に行動異常を引き起こす発達期環境因子である TCDD の低用量曝露が、神経内分泌ストレス応答機能の異常をも引き起こすことを見出した。また、神経内分泌ストレス応答機能の異常を引き起こすことが知られている環境因子である幼若期社会的ストレスにより、社会性行動の異常が引き起こされることを見出した。両研究を通して、神経内分泌ストレス応答系が、成熟後の行動異常を引き起こす環境因子の作用点となるという仮説が支持された。さらに、社会性の障害や扁桃体の活動性亢進など、周産期 TCDD 曝露と幼若期社会的ストレスとで共通する特徴が見出されたことから、これらが発達期の環境因子の影響指標として鋭敏なエンドポイントであることが示唆された。