

公立大学法人横浜市立大学 記者発表資料

横浜市政記者クラブ同時発表

取 扱 注 意		
解 禁	テレビ・ラジオ・ 通信社・インターネット	日本時間 6 月 19 日 (火) 午前 1 時以降
	新聞	日本時間 6 月 19 日 (火) 朝刊

平成 24 年 6 月 14 日

公立大学法人横浜市立大学
先端医科学研究課**横浜市立大学 学術院医学群 生理学 高橋琢哉教授が、****養育放棄(ネグレクト)で見られる社会的に隔離された養育環境が
脳に与える影響の分子細胞メカニズムを動物モデルで解明**

～『The Journal of Clinical Investigation』に掲載～

(オンライン掲載 米国東海岸時間 6 月 18 日午後 12 時付：日本時間 6 月 19 日午前 1 時付)

横浜市立大学 学術院医学群 生理学 高橋琢哉教授らの研究グループは、養育放棄（ネグレクト）においてしばしば見られる社会的に隔離された養育環境（母親や他の子供から引き離されて一人になってしまっている養育環境）が脳回路形成に及ぼす分子細胞メカニズムをげっ歯類を用いた実験で世界で初めて解明しました。幼少時の養育環境はその後の精神形成に大きな影響を及ぼします。養育放棄（ネグレクト）は全虐待の 40% 近くを占めるとされており、大きな社会問題になっています。養育放棄においてはしばしば子供は社会的に隔離された環境（母親や他の子供との社会的関係が断たれた環境）にさらされます。このような養育環境は^{*1}境界性人格障害等の社会的関係の障害の原因の一つになっていると考えられています。しかしながら、そのような環境が脳回路形成におよぼす影響の分子細胞メカニズムは不明でした。今回の研究においては動物モデルを用いることにより、1) 社会的隔離環境を経験した動物の体性感覚野においてグルタミン酸受容体の一つである^{*2}AMPA 受容体のシナプスへの移行が阻害されること、2) その現象をストレスホルモンの増加が仲介していること、3) その結果体性感覚の機能に異常をきたすこと、を明らかにしました。感覚処理は社会的行動においても非常に重要な役割を果たしており、その異常は様々な精神疾患において見られる重要な症状です。本研究の動物モデルは、養育環境に起因した様々な精神疾患の新規治療薬開発の糸口になると期待されます。

※本研究は、2012 年 7 月に発刊される米国科学雑誌『The Journal of Clinical Investigation』に掲載されます。(オンライン掲載 米国東海岸時間 6 月 18 日午後 12 時：日本時間 6 月 19 日午前 1 時付)

※本研究は、文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」および「イノベーションシステム整備事業 先端融合領域イノベーション創出拠点形成プログラム」の一環として、また科学研究費補助金などの助成を受けて行われました。

○研究の背景と経緯

我々の脳は外界からの刺激に応答して変化していきます。特に発育期の様々な社会的な刺激（母子関係等）とそれに対する応答はその後の精神形成に非常に重要な役割を果たしています。こうした脳の機能を可塑性と呼びます。神経細胞と神経細胞をつなぎ、神経細胞間の情報伝達の中心を担っている構造体をシナプスと呼びますが、ある神経細胞が活性化するとその神経細胞のシナプス前末端より神経伝達物質が放出され、別の神経細胞にあるシナプス後末端にある受容体に結合することにより情報が伝わります（図）。脳に可塑的变化が起るとき、このシナプスにも応答が強められたり弱められたりするといった変化が見られます。脳内シナプス伝達において中心的な役割を担っている神経伝達物質の1つがグルタミン酸であり、AMPA 受容体はその受容体です。動物が新しいことを経験してシナプスに可塑的な増強が起るとき、この AMPA 受容体がシナプス後膜に移動し、シナプスにおけるその数を増やすことによりシナプス応答が増強することはすでに明らかになっており（Takahashi et al. Science 2003）、AMPA 受容体のシナプス移行が脳可塑性の分子基盤の一つであるというコンセプトが世界的に認められてきました。

社会性が構築されていく発育期の異常な養育環境はその後の精神形成に大きな影響を及ぼし、しばしば難治性の精神疾患を引き起こすと考えられています。しかしながら、その分子神経基盤は不明でした。横浜市立大学 学術院医学群 生理学 高橋琢哉教授らの研究グループは、養育放棄においてしばしば見られる社会的に隔離された環境を発育期に経験した動物の体性感覚野において、1) AMPA 受容体のシナプス移行が阻害されていること、2) この現象がストレスホルモンの増加を介しているということ、3) その細胞内シグナルメカニズム、4) 体性感覚機能が低下していること、を世界に先駆けて明らかにしました（図）。

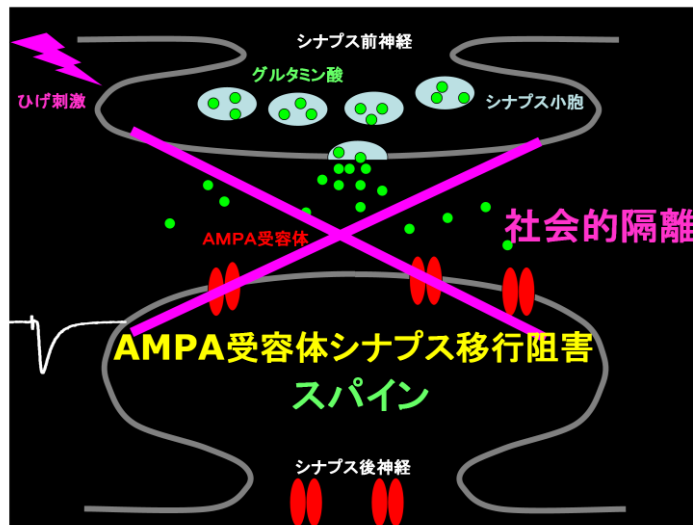
○研究の内容

本研究グループは、ウィルスを用いた生体内遺伝子導入法、電気生理学的手法を駆使し、社会的隔離ラットの大脳皮質体性感覚野（ひげからの入力を受け取る^{*3}バレル皮質という大脳皮質領域）において、AMPA 受容体シナプス移行が阻害されていること、ストレスホルモンであるグルココルチコイドによりこれが仲介されていること、^{*4}CaMKII の機能低下によりこれが仲介されていること、ひげの機能（体性感覚機能）が低下していることを明らかにしました。げっ歯類におけるひげは、社会的行動において非常に重要な役割を果たしていますが、幼若期の社会的隔離によるストレスが脳の可塑性を低下させることによりその機能低下を引き起こすこと、およびその分子細胞メカニズムが本研究により明らかになり、劣悪な養育環境に起因した重篤な社会性障害のメカニズム解明につながる研究であると期待されます。

○今後の展開

本研究で解析が進んだ「社会的隔離動物」を用いて、その表現型を戻す化合物の探索が可能になり、養育環境に起因した精神疾患の新規治療薬開発の糸口になると期待されます。

＜図＞発育期の社会的隔離により AMPA 受容体シナプス移行阻害が起きる



*1 境界性人格障害：社会性障害の一つであり、「社会に必要とされていない」等の漠然とした不安感を常に抱えている。それによる抑うつ等の感情障害が強く、特徴的な行動はリストカットに代表される自傷行為である。社会的関係が構築されていく養育期の家庭環境（不安定な母子関係等）に起因していることが多いと考えられている。全人口の約1％－2％が罹患していると言われ、症状の強さにもよるが現在の治療ではコントロールが困難なケースが多い。

*2 AMPA 受容体：グルタミン酸を神経伝達物質としたシナプスは、脳内情報処理の中心的役割を担っている。AMPA 受容体はグルタミン酸受容体の一つで、神経伝達物質であるグルタミン酸が結合すると、イオンチャネルを形成している AMPA 受容体が活性化し、イオンが細胞内に流入する。このイオンの流入がシナプス応答になる。したがって、シナプスにおける AMPA 受容体の数が増えることによりシナプス応答が大きくなる。このようなシナプス応答の増強は記憶学習をはじめとした脳内情報処理の変化の中心的メカニズムであることが知られている。

*3 ひげからの入力を受け取る大脳皮質体性感覚野の領域。

*4 CaMKII：Calcuim/calmodulin-dependent protein kinase（カルシウムが結合すると活性化する蛋白質リン酸化酵素。AMPA 受容体シナプス移行を仲介していると考えられている。）

<お問い合わせ先>

(本資料の内容に関するお問い合わせ)

○公立大学法人横浜市立大学学術院医学群 生理学 高橋 琢哉

TEL : 045-787-2577 FAX : 045-787-2580

E-mail : takahast@yokohama-cu.ac.jp

URL : <http://neurosci.med.yokohama-cu.ac.jp/2.html>

(取材対応窓口、詳細の資料請求など)

○公立大学法人 横浜市立大学 先端医科学研究課長 立石 建

TEL : 045-787-2527 FAX : 045-787-2509

E-mail : sentan@yokohama-cu.ac.jp

【横浜市立大学先端医科学研究センター】

公立大学法人横浜市立大学では、横浜市中期4か年計画「医療環境の充実」の目標達成に向けた事業として、先端医療の提供をより一層推進させるため、免疫・アレルギー疾患や生活習慣病、がんなどの原因究明と、最先端の治療法や創薬など、臨床応用につながる開発型医療を目指した研究を行う先端医科学研究センターを平成18年10月に開設し、尽力してまいりました。現在、本学の持つ技術シーズを活用した最先端の医科学研究を行う22件の研究開発プロジェクトを推進し、研究成果を市民等の皆様へ還元することを目指しております。

URL : <http://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/index.html>

○文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」事務局 担当：大塩

TEL : 03-5282-5145 FAX : 03-5282-5146

E-mail : oshio@nips.ac.jp

【文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」について】

高齢化、多様化、複雑化が進む現代社会が直面する様々な課題の克服に向け、文部科学省脳科学委員会における議論を踏まえて重点的に推進すべき政策課題を設定し、社会への応用を明確に見据えた脳科学研究を戦略的に推進する事業です。

URL : <http://brainprogram.mext.go.jp/>

※本研究は文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」

課題D：社会的行動を支える脳基盤の計測・支援技術の開発 研究開発拠点整備事業

社会的行動の基盤となる脳機能の計測・支援のための先端的研究開発

(発育期社会的隔離ストレスに関連した機能分子スクリーニング系の開発)

<研究参画機関名・横浜市立大学医学部 / 研究代表者名・高橋琢哉>

による成果です。