Osaka University Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | 昼、夜間環境ストレスの精神機能に及ぼす影響に関する研究 |
| Author(s) | 太田, 友樹 |
| Citation | 大阪大学, 2015, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/52252 |
| rights | |
| Note | やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

様式３

# 論　文　内　容　の　要　旨

| 氏　名　（　　太田　友樹　　） | |
|---|---|
| 論文題名 | 昼、夜間環境ストレスの精神機能に及ぼす影響に関する研究 |

論文内容の要旨

精神疾患の発症には遺伝要因に加え、環境要因が重要な役割を担うことが明らかになってきている。環境要因とは、ストレス曝露や薬物摂取、胎生期・周産期の母体環境などを指し、これまで環境要因が中枢神経機能に与える影響について、げっ歯動物を用いた研究が盛んに行われている。たとえば、マウスにおいて授乳期での母子分離が、成体期でのうつ様行動や不安様行動を増加させることが報告されている。また当分野では、マウスにおいて幼若期からの社会的隔離飼育というストレスが、成熟後に多動や攻撃行動、不安・うつ様行動、認知機能障害を引き起こすことを報告している。これらのことは、生後の長期的あるいは過剰な環境ストレスが、精神機能障害を引き起こす重要な環境要因となることを示している。一方、輪回しによる自発運動刺激により、うつ様行動や不安様行動が減少すること、海馬において脳由来神経栄養因子（BDNF）が増加することが報告されている。また、幼若期に豊かな環境（通常よりも大きなケージに輪回し車やブロックなど様々な新奇物体、巣穴などを設置した環境）で飼育することで、学習記憶機能の向上、不安様行動の減弱、遺伝因子による成体期での精神異常行動の発現を予防できる可能性が示されている。これらのことは、精神疾患の発症や病態改善における環境要因の重要性を示しており、ストレスの精神機能に及ぼす影響を解析することは、精神疾患の分子基盤解明につながると考えられる。

環境ストレスの一つとして、社会的隔離飼育と逆の過密飼育が報告されている。社会的過密飼育は、動物1匹あたりのケージにおける占有面積が小さくなること（無動化）に加え、飼育動物に対して多くの社会的刺激（他個体との接触）を与えるという特徴を持つ。これまでに、過密飼育環境負荷により体重増加が抑制されること、副腎重量の増加、血漿コルチコステロン濃度の上昇など内分泌系機能が亢進することが報告されている。また、過密飼育は不安様行動を増加させること、ナロキソンやモルヒネ、エタノールといった中枢作用薬の反応性を変化させることが報告されている。しかしながら、過密飼育に関する研究は他の環境ストレスと比べ極めて少なく、精神機能に及ぼす影響の詳細は不明である。

一方、これまでのげっ歯類を用いた環境ストレスに関する研究は、昼間のみもしくは24時間常に動物を環境ストレスに曝露させるものであり、これは昼間を休息期、夜間を活動期とするげっ歯類の日内活動周期を考慮していない。すなわち、マウスの活動期である夜間における環境ストレスに関する研究はこれまで全くなされていない。また、幼若期におけるストレスは精神機能の発達に大きく影響し、精神疾患発症のリスクを高めることが知られているが、これまでの研究では環境ストレスの精神機能に対する週齢依存的な作用については十分に解析されていない。このような背景において、本研究では夜間の環境ストレス負荷の精神機能に及ぼす影響に着目し、検討を行った。

まず、過密飼育を用いて、夜間の環境ストレスの精神機能に対する週齢依存的な作用を解析した。幼若マウスとして4週齢から、成体マウスとして8週齢から2週間、夜間または昼間に過密飼育環境（20 mice/cage）を負荷した。幼若マウス、成体マウスのいずれにおいても、昼、夜間過密飼育は新奇環境下における自発運動量に影響を与えなかった。幼若マウスにおける夜間過密飼育は不安様行動を減少させ、社会性行動を増加させたのに対し、昼間過密飼育は影響を与えなかった。また、成体マウスにおいてもこれらの作用は認められず、本作用は日内活動周期および週齢に依存することを示した。また、そのメカニズムの詳細は不明であるが、神経栄養因子、成長因子ならびに海馬神経新生に非依存的であることを明らかとした。

次に、よりシンプルな無動化法として汎用される拘束ストレスを用いて夜間環境ストレスの精神機能に及ぼす影響を解析し、夜間過密飼育の作用における無動化の役割を追究した。拘束ストレスには50 mLコニカルチューブを用い、予備的検討から拘束時間は3時間に設定した。すなわち、夜間は22:00から25:00、昼間は10:00から13:00に拘束ストレスを負荷した。幼若マウス、成体マウスともに昼、夜間急性拘束ストレスは新奇環境下における自発運動量に影響を与えなかった。また、幼若マウスにおいて昼間の急性拘束ストレスは不安様行動を増加させたのに対し、夜間の急性拘束ストレスは逆に不安様行動を減少させた。幼若マウスにおける2週間の夜間慢性拘束ストレスは不安様行動を減少させたが、本作用はストレス解放12時間後には消失していた。これらの結果から、無動化による夜間ストレスの抗不安様作用は、夜間過密飼育による不安様行動の減少を一部反映する可能性を示した。昼間急性拘束ストレスは血漿コルチコステロン濃度の増加、大脳皮質前頭前野、扁桃体基底外側部、海馬歯状回、視床下部室傍核における神経活動の増加、海馬、線条体におけるセロトニン（5-HT）代謝回転の亢進を引き起こしたが、夜間急性拘束ストレスではこれらの影響は認められなかった。

夜間拘束ストレスの精神機能に及ぼす影響に関わるメカニズムの解明にはさらなる検討が必要であるが、本研究成果は、夜間の環境ストレスが精神機能に対して昼間の環境ストレスとは異なる作用を示すことを明らかにしたもので、活動期環境ストレスの重要性を初めて示したものである。また、本研究では夜間環境ストレスの精神機能に対する影響が幼若マウスと成体マウスで異なっていることを示し、環境ストレスの意義が週齢依存的であることを明らかにした。以上、本研究は環境ストレスの作用が負荷する時間帯、週齢により異なることを示しており、幼若期における活動期（夜間）のコミュニケーションを含む環境ストレスが脳機能に対して有益に作用することを示唆したものである。今後、日内活動周期ならびに発育期に着目した研究戦略により、環境ストレスの精神機能に及ぼす影響の追究を通して、精神疾患発症メカニズムの解明、創薬基盤研究への応用が期待される。

様式 7

# 論文審査の結果の要旨及び担当者

| 氏　名　（　太田　友樹　） | | |
|---|---|---|
| 論文審査担当者 | （職） | 氏　名 |
| | 主 査　教 授 | 松田　敏夫 |
| | 副 査　教 授 | 橋本　均 |
| | 副 査　教 授 | 上島　悦子 |

## 論文審査の結果の要旨

精神疾患の発症には遺伝要因に加え、環境要因が重要な役割を担うことが明らかになってきている。環境要因とは、ストレス曝露や薬物摂取、胎生期・周産期の母体環境などを指し、これまで環境要因が中枢神経機能に与える影響について、げっ歯動物を用いた研究が盛んに行われている。環境ストレスの一つとして、社会的隔離飼育と逆の過密飼育が報告されているが、過密飼育に関する研究は他の環境ストレスと比べ極めて少なく、精神機能に及ぼす影響の詳細は不明である。一方、これまでのげっ歯類を用いた環境ストレスに関する研究は、昼間のみもしくは24時間常に動物を環境ストレスに曝露させるものであり、げっ歯類の活動サイクルは考慮されていない。本研究では、夜間の環境ストレス負荷の精神機能に及ぼす影響について検討し、活動期の過密飼育、拘束ストレスが休息期と異なり精神機能に対して良い影響を与えることを見出した。本研究成果は、夜間の環境ストレスが精神機能に対して昼間の環境ストレスとは異なる作用を示すことを明らかにしたもので、活動期環境ストレスの重要性を初めて示したものである。また、本研究では夜間環境ストレスの精神機能に対する影響が幼若マウスと成体マウスで異なっていることを示し、環境ストレスの意義が週齢依存的であることを明らかにした。以上、本研究は環境ストレスの作用が負荷する時間帯、週齢により異なることを示しており、幼若期における活動期（夜間）のコミュニケーションを含む環境ストレスが脳機能に対して有益に作用することを示唆したものである。今後、日内活動周期ならびに発育期に着目した研究戦略により、環境ストレスの精神機能に及ぼす影響の追究を通して、精神疾患発症メカニズムの解明、創薬基盤研究への応用が期待される。これらの成績は、精神疾患治療薬開発に貢献する基礎的成果と考えられ、博士（薬科学）の学位授与に十分値するものと評価できる。