



Title	発達環境が神経機能に与える影響
Author(s)	田熊, 一徹; 長谷部, 茂
Citation	大阪大学歯学雑誌. 2015, 60(1), p. 21-23
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/60652
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

発達環境が神経機能に与える影響

田熊 一敞*, 長谷部 茂*

(平成 27 年 7 月 30 日受付)

はじめに

近年の臨床遺伝学的研究から、疾患の多くは遺伝的要因と環境要因との相互作用により発症すると考えられている。中枢神経系疾患においても同様に、両要因の発症への関与が示され、疾患の病態解明や新規治療標的の探索において、遺伝子—環境相互作用に着目した研究が活発に行われるようになった。我々の研究グループでは神経機能とくに精神機能に着目し、齧歯類を用いて遺伝子—環境相互作用に関する研究を進めてきた。本稿では、「発育期の環境要因」が精神・神経機能に及ぼす影響についての最近の知見を概説する。

「飼育環境」が中枢表現型に及ぼす効果

飼育環境が、実験動物の脳機能発現に大きく影響することが知られており、社会的相互作用を断絶した隔離環境下で飼育・発育させた動物では、精神疾患様の異常行動が観察される¹⁾。一方、“豊かな環境”と称される飼育環境下²⁾、すなわち、サイズの大きなケージにランダムに配置した運動器具、玩具などにより視覚・運動・認知・体性感覚の刺激を強化した環境下で動物を飼育・発育すると、野生型動物で記憶力増大など脳機能の増強効果が認められ³⁾、また、神経変性疾患モデル動物においては、病態発現の遅延や症状の改善効果が観られている²⁾。

発育環境が遺伝子改変マウスの精神機能に及ぼす影響

脳の広範な領域に発現する神経ペプチドである下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド (PACAP) は、神経伝達物質、神経栄養因子あるいは神経調節因子として種々の高次脳機能に関与する神経ペプチドである⁴⁾。近年の臨床研究において、PACAP 遺伝子の一塩基多型 (SNPs) が統合失調症の発症と関連することが示され⁵⁾、動物実験においても、PACAP 遺伝子を欠損させたマウス (PACAP-KO マウス) が、成育後に多動、跳躍行動、抑うつ様行動、学習記憶障害、感覚情報処理 (プレパルス抑制) 障害などの精神疾患様の異常行動を示すこと、ならびに、これらの異常行動が抗精神病薬で抑制されることが報告されている^{6,7)}。

我々の研究グループではまず、雄性的 PACAP-KO マウスを社会刺激の“乏しい”環境下、いわゆる隔離環境下で飼育した。一般に、雄性齧歯動物を隔離環境下に長期間おくと、攻撃性や行動過多などの異常行動を発現することが知られているが、PACAP-KO マウスでは異常行動の発現が促進的に認められた⁸⁾。これとは逆に、雄性的 PACAP-KO マウスを“豊かな”環境で発育させると異常行動のほとんどが消失した^{8,9)}。さらに興味深いことに、豊かな環境による PACAP-KO マウスの異常行動抑制効果は、幼若期に豊かな環境としたマウスで認められたのみで、成育後に豊かな環境としたマウスでは見られなかった⁸⁾。これらの知見は、生まれがらの疾患発症脆弱性 (PACAP-KO という遺伝的要因) が、生活習慣 (環境要因) ととりわけ発達期間の環境要

* 大阪大学大学院歯学研究科 薬理学教室

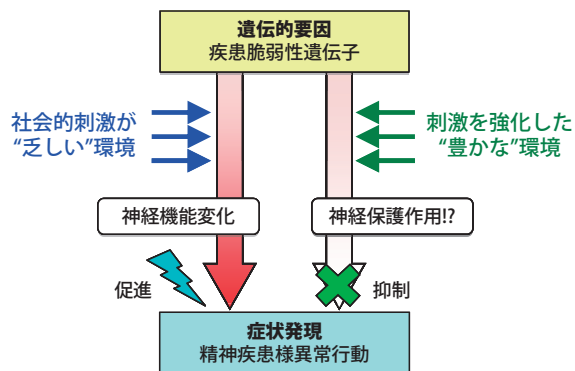


図1 精神疾患モデル動物の病態発現における遺伝子—環境相互作用の影響。

Takuma, et al. (2011): *J Pharmacol Sci*, 117, 71-6. より一部改変。

因により大きく左右されることを示唆している(図1)。また、豊かな環境飼育による異常行動改善作用を違う視点から見ると、環境要因があたかも治療薬のように働いたと捉えることができ、その分子基盤の解明は新たな薬物療法の開発に繋がる可能性を秘めるものと思われる。

発育環境がマウスの痛覚感受性に及ぼす影響

近年、統合失調症患者の臨床的問題点として、痛覚鈍麻が挙げられている¹⁰⁾。我々の研究グループでは、隔離環境下で長期間飼育したマウスが、精神疾患様の異常行動の発現のみならず、熱刺激および化学的刺激に対する急性痛の感受性が低下すること、ならびに慢性痛に対する痛み感受性が低下することを見いだした¹¹⁾。また、長期隔離飼育による痛覚感受性低下の発現機序について、神経活動マーカータンパク質であるc-Fosのマッピング法により解析を行い、長期隔離飼育による痛覚感受性低下には、上行性経路の変化は関与せず、前帯状皮質、中脳水道周囲灰白質および吻側延髄腹内側部を介する下行性経路の賦活化が関与することを見いだした¹²⁾。さらに、アンタゴニストを用いた薬理的検討により、本現象に脊髄内セロトニン_{1A}受容体活性化が関与することを示唆した¹²⁾。すなわち、環境要因は、神経機能だけでなく痛覚伝達に関わる神経系に対しても影響をもたらすことを示した。

おわりに

本稿では、環境要因による精神疾患の発現制御や痛

み感受性変化に関する我々の知見を紹介したが、こうした環境要因による神経機能変化は免疫-神経系のクロストークなどにおいても重要な役割を持つことが考えられる。したがって、我々はこれからさらに、環境因子を考慮した疾患発症機序の解明を通して、新たな疾患治療戦略の開発を目指していきたいと考えている。今後の研究の進展から新たな創薬プロジェクトに発展することを期待したい。

謝 辞

本研究で紹介した知見の多くは、筆者らが昨年度まで在籍していた大阪大学大学院薬学研究科薬物治療学分野および神経薬理学分野で得られたものである。ご指導ご協力を賜りました現特任教授 松田敏夫先生、教授 橋本均先生、助教 吾郷由希夫先生をはじめ両研究室の皆様方に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Fone, K. C. and Porkess, M. V. (2008): Behavioural and neurochemical effects of post-weaning social isolation in rodents-relevance to developmental neuropsychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev*, **32**, 1087-1102.
- 2) Nithianantharajah, J. and Hannan, A. J. (2006): Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nat Rev Neurosci*, **7**, 697-709.
- 3) Sale, A., Berardi, N. and Maffei, L. (2009): Enrich the environment to empower the brain. *Trends Neurosci*, **32**, 233-239.
- 4) Hashimoto, H., Nogi, H., Mori, K., Ohishi, H., Shigemoto, R., Yamamoto, K., Matsuda, T., Mizuno, N., Nagata, S. and Baba, A. (1996): Distribution of the mRNA for a pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide receptor in the rat brain: an *in situ* hybridization study. *J Comp Neurol*, **371**, 567-577.
- 5) Hashimoto, R., Hashimoto, H., Shintani, N., Chiba, S., Hattori, S., Okada, T., Nakajima, M., Tanaka, K., Kawagishi, N., Nemoto, K., Mori, T., Ohnishi, T., Noguchi, H., Hori, H., Suzuki, T., Iwata, N., Ozaki, N., Nakabayashi, T., Saitoh, O., Kosuga, A., Tatsumi, M., Kamijima, K., Weinberger, D. R., Kunugi, H. and Baba, A. (2007): Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide is associated with schizophrenia. *Mol Psychiatry*, **12**, 1026-1032.
- 6) Hashimoto, H., Shintani, N., Tanaka, K., Mori, W., Hirose, M., Matsuda, T., Sakaue, M., Miyazaki, J., Niwa, H., Tashiro, F., Yamamoto, K., Koga, K., Tomimoto, S.,

- Kunugi, A., Suetake, S. and Baba, A. (2001): Altered psychomotor behaviors in mice lacking pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP). *Proc Natl Acad Sci USA*, **98**, 13355–13360.
- 7) Tanaka, K., Shintani, N., Hashimoto, H., Kawagishi, N., Ago, Y., Matsuda, T., Hashimoto, R., Kunugi, H., Yamamoto, A., Kawaguchi, C., Shimada, T. and Baba, A. (2006): Psychostimulant-induced attenuation of hyperactivity and prepulse inhibition deficits in Adcyap1-deficient mice. *J Neurosci*, **26**, 5091–5097.
- 8) Ishihama, T., Ago, Y., Shintani, N., Hashimoto, H., Baba, A., Takuma, K. and Matsuda, T. (2010): Environmental factors during early developmental period influence psychobehavioral abnormalities in adult PACAP-deficient mice. *Behav Brain Res*, **209**, 274–280.
- 9) Takuma, K., Maeda, Y., Ago, Y., Ishihama, T., Takemoto, K., Nakagawa, A., Shintani, N., Hashimoto, H., Baba, A. and Matsuda, T. (2014): An enriched environment ameliorates memory impairments in PACAP-deficient mice. *Behav Brain Res*, **272**, 269–278.
- 10) Potvin, S. and Marchand, S. (2008): Hypoalgesia in schizophrenia is independent of antipsychotic drugs: a systematic quantitative review of experimental studies. *Pain*, **138**, 70–78.
- 11) Horiguchi, N., Ago, Y., Hasebe, S., Higashino, K., Asada, K., Kita, Y., Takuma, K. and Matsuda, T. (2013): Isolation rearing reduces mechanical allodynia in a mouse model of chronic inflammatory pain. *Pharmacol Biochem Behav*, **113**, 46–52.
- 12) Horiguchi, N., Ago, Y., Asada, K., Kita, Y., Hiramatsu, N., Takuma, K. and Matsuda, T. (2013): Involvement of spinal 5-HT_{1A} receptors in isolation rearing-induced hypoalgesia in mice. *Psychopharmacology (Berl)* **227**, 251–261.