

論文内容の要旨

申請者氏名 原田 暁子

強いストレスを伴う経験は、記憶学習脳や不安・情動に影響を与えることが知られている。実際、マウスやラットを用いた実験結果は、過去のヒトにおけるストレス障害の先行研究と一致し海馬に関連した障害が多く認められる。ストレス負荷によって海馬依存的な空間学習能力の低下や記憶の生物モデルである長期増強現象 (LTP) が誘導できなくなり、海馬の樹状突起の委縮・スパインの減少など、行動的变化から形態的变化まで、ストレスによって様々な神経可塑的变化が誘導されることが示唆されている。現在では副腎皮質ホルモン・グルココルチコイド (コルチコステロン: CORT) が、ストレスによって誘導される神経可塑的变化の一端を担うことが示唆されているが詳細な作用機構については明らかとなっていない。

そこで本研究は、ストレス応答に重要な領域に豊富に発現する神経可塑性プロテアーゼ・ニューロプシン (NP) に注目し、急性ストレスによって誘導される記憶障害等の神経可塑的变化の作用機構について検討を行った。

マウスに急性ストレスを与えると、ストレス強度、ストレス負荷後の CORT 濃度に相関して海馬における NP mRNA の発現がストレスセッション終了後から 6 時間後には顕著に増加し、24 時間後においても有意な増加が持続していた。

また、ストレスレベルの CORT を *in vivo*、*in vitro* にて投与すると海馬 NP mRNA の発現が顕著に増加した。以上より、急性ストレス負荷による海馬 NP mRNA の発現上昇はストレス負荷後に増加する CORT を介したシグナル経路によって調節される可能性が示唆された。

さらに NP 欠損マウスを用いて行動試験を行った。急性ストレス負荷後に関連記憶障害が見られることで知られている恐怖条件づけ課題を用いた。急性ストレスから一定期間おいた後に、マウスを箱に入れ、床への通電による嫌悪刺激を数回与え、24 時間後に刺激を与えた同一の箱にマウスを戻す。マウスが箱に入れられると嫌悪刺激を与えられるということを記憶していると不安・恐怖を感じずくみ行動を示す。ずくみ行動の割合を測定し NP 欠損型マウスと NP 野生型マウスで比較検討した。

その結果、海馬における NP mRNA の発現が有意に増加していた急性ストレスから 24 時間後に恐怖条件づけを行うと NP 欠損マウスにおいてのみ関連記憶学習が阻害された。一方、NP mRNA の発現が比較的低いと考えられる急性ストレス負荷から 2 時間後の恐怖条件づけにおいては NP 欠損マウスと野生型マウスにおける成績に差は認められなかった。以上のことから、NP はストレスが誘導する神経可塑性においてストレスからの回復過程に重要な役割を担う可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

申請者氏名 原田 暁子

本研究は急性ストレスによって誘導される記憶障害等の神経可塑的变化の作用機構について、神経可塑性関連プロテアーゼ・ニューロプシン (NP) に注目し検討を行ったものである。

これまでの研究により NP は成熟マウスの海馬において長期増強現象 (LTP) に重要な役割を担い、神経活動依存的なシナプス新生に関与することが明らかとなっている。また、NP 欠損マウスを用いた行動試験による解析の結果、海馬依存的な作業記憶の獲得過程に重要な役割を担い、不安や情動に関与することが示唆されている。

一方で著者は NP が海馬においてストレスが誘導する神経可塑的变化に関与する可能性に着目し、ストレス障害の作用機構について検討を行った。その結果、急性ストレス負荷により海馬における NP mRNA の発現が顕著に増加することを明らかになった。また、NP mRNA の発現増加はストレス強度、コルチコステロン (CORT) 濃度に相関している可能性を示唆し、ストレスレベルの CORT が海馬における NP mRNA の発現を増加させることを *in vivo*, *in vitro* にて示した。

さらに、恐怖条件づけ課題を用いてストレス負荷による記憶障害に NP が関与するか NP 欠損マウスを用いて検討した。海馬における NP mRNA の発現が有意に増加していたストレス負荷から 24 時間後に恐怖条件づけを行ったところ、NP 欠損マウスにおいてのみストレスによる記憶障害が認められた。このことから NP はストレス負荷による記憶障害からの回復に重要な役割を担う可能性を示した。

以上のように、本論文は現代社会において重要な課題であるストレス研究にこれまでとは異なる視点から見据え、高次脳機能研究に新たな知見を加えるもので、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は、本論文が博士 (バイオサイエンス) の学位論文として価値あるものと認めた。