

## ストレス性行動障害の次世代への伝播に対する エピジェネティックな変化の関与

藤 原 智 德

杏林大学医学部細胞生理学

ストレス刺激は様々な生体機能に影響を与えることはよく知られている。最近の研究で、強いストレス刺激により誘導される神経機能障害は、刺激を受けた個体のみならずその仔にも影響を与えることが報告されている。これはtransgenerational epigeneticと呼ばれる現象であり、環境要因によって生じたエピジェネティックな変化が世代を超えて伝搬することを示唆している。これは精神神経疾患を含む様々な病態と関連すると考えられるが、その詳細な機構は明らかにされていない。本研究ではtransgenerational epigeneticと中枢神経機能の関連について解明するため、慢性の社会敗北（Social defeat: SD）および匂い嫌悪学習（Odor avoidance learning: OA）により生じる行動障害を指標として研究を行った。

各解析は8-10週齢のC57BL/6マウスを用いて行った。SD刺激は、大型で攻撃的な20週齢前後の雄のICRのケージに、被験体として雄のC57BL/6マウスを1日に10分間入れることを10日間続けて行った。SD刺激後、のオープンフィールド（40cm×40cm）内に置いたシリンダー（φ13cm）に新規のマウスを入れ、各被験体マウスがそのシリンダーに接触する時間を測定し、社会行動量を評価した。

その結果、SD刺激を受けたマウスはnaiveなマウスと比べ有意にその接触時間が低下していた（図1（A））。OA刺激は、電気ショックとオレンジフレーバー同時に提示する刺激を1分間隔で5回繰り返して与えた。OA刺激後、オープンフィールド内に、オレンジ、グレープ、チェリーフレーバーの入ったボトルを置き、それらに対する被験体マウスの接触時間を測定し、匂いに対する嗜好／忌避反応を評価した。図1（B）のように、Naiveなマウスでは各フレーバーに対する接触時間に差は認められなかったが、OA刺激を受けたマウスではオレンジフレーバーに対する接触時間が優位に低下していた。このように、SD刺激およびOA刺激によって行動障害がみられることがわかった。次にこのようなSD刺激およびOA刺激による行動障害が各マウスの仔（F1）でも見られるか検討した。図1（A）、（B）にみられるように、OA刺激の場合ほとんどのF1で親と同様の行動障害がみられ、またSD刺激の場合でも一部のF1で行動障害がみられた。さらに興味深いことに、OA刺激による行動障害がみられたF1の仔（F2）を用いた解析の結果、F2でも類似の行動障害がみられることがわかった。これらの結果から、SD刺激およびOA刺激に

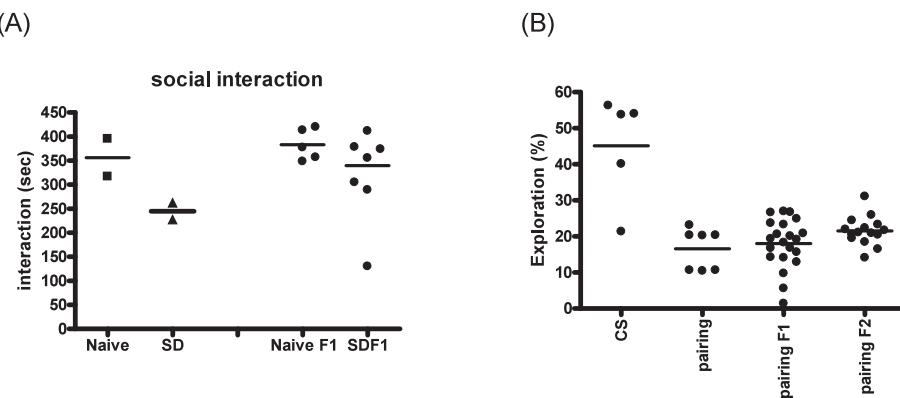


図1

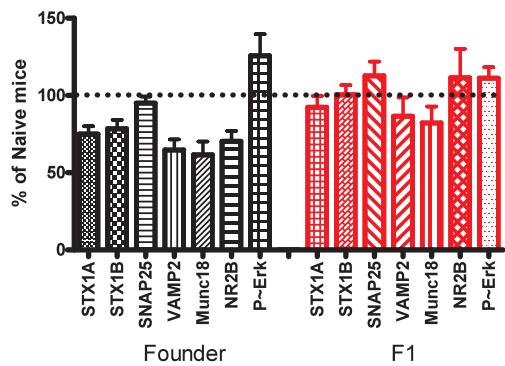


図2

よって生じた変化が次世代に伝搬しうることが明らかとなった。これらの行動障害にシナプス機能の変化が関わると考え、ストレス刺激によるシナプス関連分子の発現量の変化を解析した。その結果、刺激を受けたマウスの海馬において、シナプス伝達物質の放出を制御する開口放出関連

蛋白質のいくつかのものでその発現量の低下を認めた（図2）。同様にF1の海馬での蛋白質の発現量を解析したところ、ストレス刺激を受けた親マウスで発現量が変動しているがF1では変化がみられないもの、親と同様にF1で変化がみられるものがあることがわかった。またF2においても同様の変化が認められた。これらの結果をもとに現在、親と同様にF1、F2で変化がみられた遺伝子について、その遺伝子発現量の変動に関与するエピジェネティックな変化について明らかにするために、親・仔におけるそれらの遺伝子のメチル化の程度について解析している。

#### 【List of publication】

1. Tomonori Fujiwara, Masumi Sanada, Takefumi Kofuji, Kimio Akagawa: Unusual social behavior in HPC-1/syntaxin1A knockout mice is caused by disruption of the oxytocinergic neural system. *J. Neurochem.* 1 (138) 117-23, 2016