

## 論文の要旨

申請者 谷 知 正 章

### 研究論文題目

PTSD モデルラットのレジリエンス・脆弱性に関する行動科学的検討と、その生物学的基盤に関する検討

#### 1 目 的

同じトラウマ刺激に曝露されてもトラウマ反応の程度や持続は個体によって様々であり、PTSD になる場合もあれば、ならない場合もある。われわれはトラウマに対する脆弱性やレジリエンスと関連する環境因子やバイオマーカーに関心を持ち、良環境飼育によってシャトル箱法 PTSD モデルラットの回避・麻痺行動が改善すること、うつ病のバイオマーカー候補としても知られる海馬の脳由来神経栄養因子 (BDNF) が上昇することなどを見いだしている。

本研究ではシャトル箱法 PTSD モデルラットを用いて、①この良環境飼育における自発運動促進と感覚刺激増加の役割と②幼少期ストレスのひとつであるネグレクトに相当する母子分離ストレスがトラウマ反応に対する脆弱性に及ぼす影響を明らかにするために、行動実験を実施した。さらに、レジリエンスと脆弱性に関わるバイオマーカーとして BDNF に加えてストレス反応性との関連が示唆されている FK506 binding protein 5 (FKBP5) の動態を明らかにするためにその mRNA 発現量を測定した。

#### 2 対象並びに方法

研究 1 では、6 週齢の雄性ラット(Wistar)を用い、シャトル箱法により 7 週齢でトラウマに相当する不可避ショック (IS) を実施し、その後、良環境飼育 (回し車と玩具交換)、回し車のみ (自発運動促進に相当)、玩具交換のみ (感覚刺激増加に相当)、コントロールの 4 群に分けて飼育し、9 週齢で行動実験を実施した。さらに海馬、扁桃体、内側前頭前皮質のサンプルを採取し、BDNF、グリア細胞由来神経栄養因子 (GDNF) 等の神経栄養因子や FKBP5 の mRNA をリアルタイム PCR で評価した。

研究 2 では、妊娠ラット(Wistar)を用い、出生後 2 日目から 14 日目まで毎日 3 時間ずつ母子分離ストレスを負荷し、7 週齢で IS、9 週齢で行動実験を行った。サンプル採取は、直前の運動量を均一にするためシャトル箱法ではなく拘束ストレス 30 分の後 (IS もなし)、拘束開始から 30、60、120、180 分後に実施した。コントロールとして非拘束群を設け、朝と夕方にサンプルを採取した。得られたサンプルは、研究 1 同様にリアルタイム PCR で評価した。

### 3 結 果

研究 1 では良環境飼育、自発運動促進のみ、感覚刺激増加のみの 3 群はいずれもコントロールと比較して回避・麻痺行動と抑うつ反応の有意な改善、もしくは改善傾向（有意差なし）を認めた。自発運動促進で BDNF、GDNF の mRNA が上昇し、感覚刺激増加で FKBP5 の mRNA が低下した。海馬の BDNF、GDNF の mRNA は回避・麻痺行動の結果と有意な相関を認めた。

研究 2 では母子分離群で、シャトル箱法 PTSD モデルと比較して回避・麻痺行動が増悪傾向ではあったが有意ではなく、抑うつ反応は有意に増悪した。また母子分離群では血清 corticosterone 濃度が拘束開始後 60 分の時点で有意に上昇し、海馬の FKBP5 mRNA は拘束開始後 120 分の時点で有意に上昇した。拘束時の血清 corticosterone 濃度と FKBP5 mRNA は有意な相関を認めた。非拘束時ではこの相関が認められなかったが、母子分離群で夕刻における BDNF、GDNF の mRNA が有意に上昇した。

### 4 考 察

自発運動促進と感覚刺激増加はともに回避・麻痺行動と抑うつ反応の改善もしくは改善傾向（有意差なし）をもたらした。自発運動では FKBP5 は変化しなかったが、神経栄養因子の BDNF、GDNF を上昇させ、この変化は回避・麻痺行動と相関していた。感覚刺激では神経栄養因子は変化しなかったが、FKBP5 が低下した。したがって、自発運動と感覚刺激により同様の行動面の結果が得られたが、それには異なる系の関与が考えられた。

一方母子分離では、良環境飼育の行動変化と逆の行動変化が起き、さらに FKBP5 が上昇した。これは感覚刺激増加と反対の結果であり、ストレス反応のレジリエンスと脆弱性が生物学的基盤に関与していることを示唆していると考えられる。また血清 corticosterone 濃度と FKBP5 mRNA の相関はストレス時のみで認められ、FKBP5 はストレス負荷時に強く影響する、と考えられる。一方で、神経栄養因子は母子分離群で非ストレス時の夕刻の mRNA が上昇した。

### 5 結 論

1. 良環境飼育を構成する自発運動促進と環境刺激増加はともにシャトル箱法 PTSD モデルの回避・麻痺行動と抑うつ反応に対して同様の治療的效果をもたらした。
2. 自発運動促進では海馬の神経栄養因子が上昇し、感覚刺激増加では海馬の FKBP5 が低下した。
3. 母子分離は、PTSD モデルの回避・麻痺行動を増悪傾向（有意差なし）にし、抑うつ行動を有意に増悪させた。
4. 母子分離群で、ストレス負荷時の海馬の FKBP5 が有意に上昇した。
5. 海馬の FKBP5 は、PTSD モデルラットのストレス反応における、レジリエンスや脆弱性に関与していると考えられた。