

博士（人間科学）学位論文 概要書

ストレス負荷時の行動調節における ボンベシン様ペプチドの役割

A study of the regulation of behaviors under stress condition
by bombesin-like peptides

2004年1月

早稲田大学大学院 人間科学研究科

山田 祐子

Yamada, Yuko

現在多様な分子の遺伝子改変動物が作製され、各種疾患モデル動物として利用されつつある。遺伝子改変動物のストレス研究への適用は、ストレス性精神疾患の病態解明と治療法の開発に大きく貢献するものと期待される。本研究は、ストレス性精神障害の治療法の開発に向けた基礎研究のための新規動物モデルの構築と治療法の探索を目的とする。

第1章 序論：ストレス性精神障害研究における遺伝子改変マウスの適用

序論ではまず、遺伝子改変マウスを用いたストレス研究の現状について行動学的視点から概観し、その有用性と問題点について議論をした。また、本研究の目的および構成について述べた。

第2章 ストレス性精神障害研究の新規モデル動物候補の選定

ストレス性精神障害の新規モデル実験系の構築のために、モデル動物候補の選定を行った。ストレス反応性は情動性と密接な関係があるので、情動性の変化を示す動物の利用が有効であると考えられる。そこで、多様な行動変化が報告されてきたボンベシン(BN)様ペプチド受容体欠損マウスにおける情動性の変化について、特に不安反応性の変化に注目して、明暗箱テスト(Light-dark box test)および高架式十字迷路テスト(Elevated plus maze test)を用いて検討した。

3系統のBN様ペプチド受容体欠損マウス(ガストリン放出ペプチド受容体(GRP-R)欠損マウス、ニューロメジンB受容体(NMB-R)欠損マウス、BN受容体サブタイプ3(BRS-3)欠損マウス)の中で、BRS-3欠損マウスとNMB-R欠損マウスにおいて不安反応性の変化が認められた。特に、NMB-R欠損マウスにおいて不安反応性の亢進を示唆する変化が認められたので、本研究では、NMB-R欠損マウスをモデル動物候補として、このマウスのストレス性行動異常について検討することとした。

第3章 NMB-R欠損マウスにおけるストレス性行動異常

NMB-R欠損マウスのストレス性行動変化について、母性行動課題(第1節)および認知学習課題(第2節)を用いて検討した。

まず第1節では、拘束ストレス負荷によってマウスの母性行動の発現が阻害され、達成度も低下すること、そしてNMB-R欠損マウスでは野生型マウスよりもストレス負荷の母性行動に対する効果が強く、またその効果の持続期間も長いことを明らかにした。次に第2節では、拘束ストレス負荷によって、NMB-R欠損マウスの一試行受動的回避学習(One-trial passive avoidance learning)に重大な障害が生じること、そしてその障害がストレス負荷による自発活動性の亢進、不安反応性の低下や痛覚感受性の低下による二次的な障害ではないことを明らかにした。

これらの結果から、NMB/NMB-Rシステムの異常がストレス脆弱性の危険因子の一つであり、NMB-R欠損マウスがストレス性精神障害のモデル動物として有用であることを論じた。

第4章 BN様ペプチドによるストレス性精神障害治療効果に関する検討

第3章の諸実験から、BN関連分子であるNMB/NMB-Rがストレス反応調節に密接に関与していることが示された。そこで、第4章ではBN関連分子のストレス性精神障害治療への適用可能性について検討した。第1節では、GRPの外傷性記憶障害に対する効果について、一試行受動的回避学習テストによって検討し、GRPが窒息による外傷性記憶障害の

改善効果を持つことを明らかにした。一試行受動的回避学習は情動記憶・外傷記憶のモデルとも考えられるので、第2節では、GRP-R/NMB-R アンタゴニスト投与の効果について検討し、GRP-R/NMB-R アンタゴニストが情動的記憶の固定を阻害することを明らかにした。これらの結果から、BN 関連分子の PTSD などの治療薬としての利用可能性について論じた。

第5章 総合的考察と展望

本研究の結果について総合的な議論を行った。第1節では、NMB/NMB-R システムによるストレス反応調節の生理学的メカニズムについて議論を行った。本研究における実験結果および他の諸研究から、NMB/NMB-R システムは5-HTニューロンを介してHPA系を修飾することによってストレス反応を調節しているとするモデルを提唱した。第2節では、ストレス性精神障害の予防と治療における本研究の意義について考察を行った。新規モデル実験系の構築の観点から、NMB-R 欠損マウスのストレス性精神障害モデル動物としての有効性と利用範囲について議論し、また、治療法の探索という観点から、BN様ペプチド関連分子によるストレス性精神障害の治療可能性について議論を行った。第3節では、今後のストレス性精神障害研究の方向性について、本研究で用いた遺伝子改変動物の行動解析を主軸とした方法論が有効であることを述べて本研究のまとめとした。