

## 社会心理的ストレスによる脳の形態変化と 抗ストレス物質摂取の作用に関する検討

### [1] 組織

代表者：海野 けい子

(静岡県立大学薬学部)

対応者：住吉 晃

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

関口 敦

(東北大学メディカル・メガバンク機構)

小西 智一

(秋田県立大学・生物資源科学部)

研究費：物件費 51,860 円，旅費 48,140 円

### [2] 研究経過

長期にわたるストレスは心血管系疾患や「うつ」などの危険因子となるだけでなく、老化にも促進的に作用すると考えられている。われわれはこれまでに実験動物（マウス）を用いた新たな社会心理的ストレス負荷実験系を確立し、長期にわたるストレス負荷により寿命が短縮し、脳の萎縮および学習記憶能低下が促進されることを見だし (Unno et al, 2011)、「社会心理的ストレス」が「老化促進因子」となることを明らかとしてきた。また、茶葉に含まれるアミノ酸のテアニンがそれらを抑制するとともに、ストレスに起因する促進老化を抑制できることも見いだした(Unno et al, 2013-1)。テアニンはグルタミン受容体を介して脳内のグルタミン酸代謝に関与すると考えられているが (Kakuda, 2011)、ストレス時ならびにテアニン摂取時に、実際に脳内でどのような変化が起きているのか明らかとはなっていない。そこで本研究では共同研究により、ストレス負荷時ならびにテアニン等の抗ストレス作用物質摂取時に脳の萎縮が、どのような部位でどのような時間経過で進行しているのか、動物用 MRI を用いて検討した。また現在、ストレス負荷およびテアニン摂取時における脳内の遺伝子発現の変化について、DNA マイクロアレイによる解析を分担者（秋田県立大、小西）とともに進めており、両者の研究成果に基づきストレス時における脳内の変化を明らかにすることにより、テアニン等の抗ストレス作用の解

明をめざした。

動物および生化学実験

(海野)

MRI による脳の形態学的解析

(海野・住吉・関口)

DNA マイクロアレイデータ解析

(海野・小西)

ストレスによる脳の  
形態変化とテアニ  
ン摂取の作用解析

以下、研究活動状況の概要を記す。

2013 年 5 月に東北大学で研究打合せを行った。実験計画の立案を住吉晃助教との協議の下に行い、川島隆太教授（ならびに研究室メンバー）の承認を得た。

マウスに対するストレス負荷方法として、雄マウス間のナワバリ意識を利用した対面飼育法により、社会心理的ストレスを負荷した。マウスは、加齢に伴う脳の萎縮が認められている老化促進モデルマウス(SAMP10)を用いた。ストレス負荷時ならびにテアニン等の抗ストレス作用物質摂取時に脳の萎縮が、どのような部位でどのような時間経過で進行しているのか、動物用高磁場 MRI 装置を用いて明らかにするために、対面飼育の期間が異なるグループ（0ヶ月、2ヶ月、4ヶ月、6ヶ月）に対して、テアニン摂取の効果を比較検討する、マウス MRI 実験の実験計画を立案した。海野が静岡県立大学で実験動物の準備および脳のホルマリン固定を行い、住吉がそれらについて MRI 測定を行うこととした。

次に、マウス脳画像の取得は、加齢医学研究所では初の試みであったため、まず実験の予備段階としてマウス MRI 実験の実験手法の確立を試みた。マウスの脳画像取得には、高解像度の脳画像取得が可能な ex vivo による画像取得手法（頭蓋内のホルマリン固定脳）を採用した。過去の参考文献をもとに、固定手法、造影剤濃度、脳保存方法などを検討し、さらに MRI の取得パラメータの最適化を行った。

### [3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

これまでに 40 匹程度の高解像度マウス脳画像の取得に成功し（空間分解能:70 マイクロメートル）、

現在それら取得したMRIデータをMRI画像解析のソフトウェアであるSPM8を用いて解析中である。

これまでに得られた結果では、対面飼育期間2ヶ月のマウス(4月齢)において、対面飼育開始前(2月齢)の群に比べマウス脳容積は僅かながら減少する傾向にあったが、飲水としてテアニン(20 $\mu$ g/ml)を摂取していた群ではそのような変化は認められなかった(図1)。対照として、通常の飼育条件である群飼育のマウスについても検討を行った。群飼育群では対面飼育群よりストレスが少ないことを想定したが、今回の群飼育のマウスでは闘争が観察されたことから、対面飼育群と同程度に副腎の肥大が観察され、それと同時に脳容積の低下傾向が認められた。一方、テアニン摂取群ではそのような変化は見られなかった。4月齢のマウスにおいて、副腎が肥大しているマウスほど脳容積が減少する傾向にあることが示された(図2)。このことから社会心理的ストレスの負荷により、脳の萎縮は比較的早期に始まっていることが示唆された。

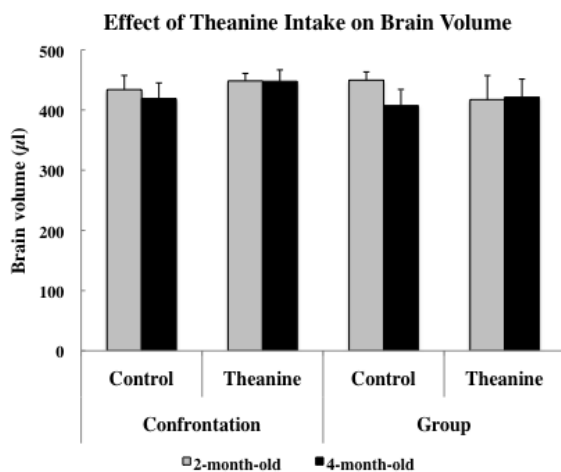


図1 テアニン摂取による脳湿重量への影響

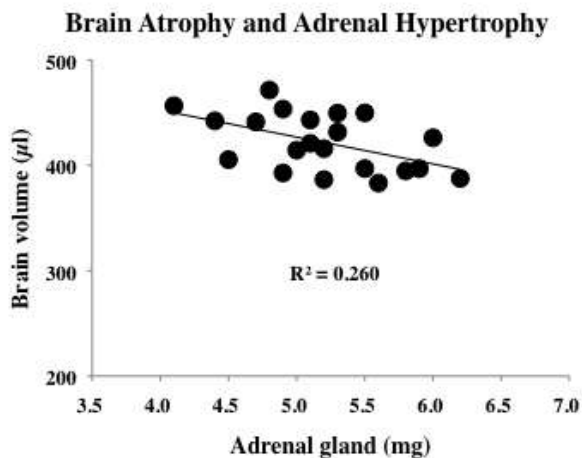


図2 脳の萎縮と副腎肥大との関係

今後、対面飼育期間を延長させたマウス40匹程度の追加の脳画像取得を目指しており、全ての脳画像が得られた時点で、テアニンのマウス脳形態への包括的な解析を行う予定である。

また、ストレス負荷による脳の形態的および機能的変化の原因を解明するため、大脳皮質について遺伝子発現の変化をDNAマイクロアレイにより解析している。これまでのところ、ストレス負荷の期間が相対的に短い(1ヶ月)場合と長い(7ヶ月)場合では、遺伝子発現のパターンが異なることが見出された。ストレス負荷期間が短い場合、*Tubb2c*, *Cd226*, *Rbm45*, *Pmch*等の遺伝子がストレスで有意に増加し、テアニン摂取でそれが抑制されることが見出された。これらの中で*Rbm45*は、コードしているタンパク質がALS (amyotrophic lateral sclerosis) やFTLD (frontotemporal lobar degeneration)等の神経疾患患者のinclusion bodyに集積していることが報告されており(Collins et al, 2012)、その発現変化の重要性が示唆された。今後更に解析を進めていく予定である。

### (3-2) 波及効果と発展性など

老化は認知症の最も重要な危険因子である。高齢者が多い震災被災地域において、「ストレスに起因する脳の老化促進」が今後増加することが予測される。テアニン等の摂取により、日常生活で感じるストレスを軽度なうちに改善することにより、「うつ」や認知症の予防効果を高めることが期待される。また、薬学部学生を対象とした長期学外実習時において、テアニンの抗ストレス効果が、唾液アミラーゼ活性を指標として見いだされていることから(Unno et al, 2013-2)、本研究で得られる成果に基づき、ヒトでの検討への移行が容易と考えられる。

[4] 成果資料  
現在準備中。