

## 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 100,000 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)。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。

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おける脳の形態的变化を明らかにするため、動物用高磁場 MRI 装置を用いて測定した。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ため、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 測定を行った。

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) により行った。

### [3] 成果

#### (3-1) 研究成果

前年度から継続して、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) のマウスについて測定を行い、以下に示す研究成果を得た。

対面飼育期間 2 ヶ月のマウス (4 月齢) において、群飼育のマウスに比べ大脳容積が明らかに減少している個体が認められた (図 1)。対面飼育期間が 4 ヶ月、6 ヶ月と長くなるに従い、大脳容積が減少した。一方、飲水としてテアニン (20 $\mu$ g/ml) を摂取していた群では、大脳容積の減少はほとんど認められず、対面飼育期間 6 ヶ月の時点で、テアニン摂取群と水摂取群で有意な差が認められた (図 2)。

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が、テアニン摂取による違いは見られなかった。

大脳の萎縮は灰白質で顕著に認められた。一方白質では、対面飼育による容積の変化は認められなかったが、テアニン摂取群ではむしろ容積の増加傾向が認められた (図 3)。

大脳の各部位について、対面飼育およびテアニン摂取の影響を比較した結果、対面飼育期間 6 ヶ月のマウスでは海馬、視床、新皮質、下丘など多くの部位でテアニン摂取による脳萎縮予防の効果が認められた。

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、海馬のシナプス関連タンパク質についてその発現変化を western blot に

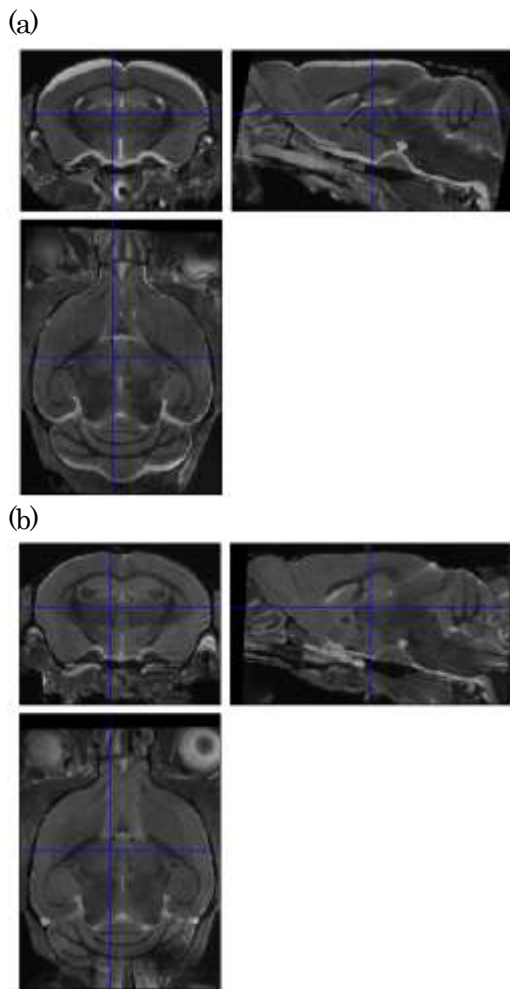


図1 4月齢マウスのMRI画像 (a) 対面飼育 (b) 群飼育

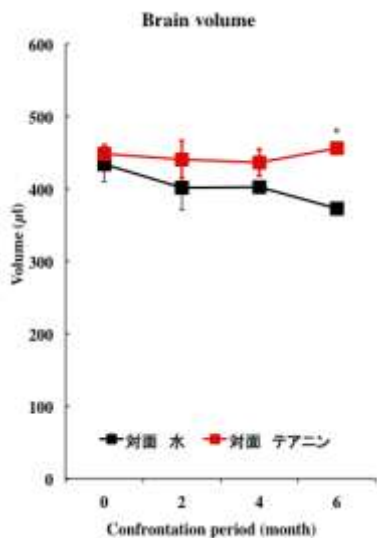


図2 テアニン摂取による脳全容積への影響

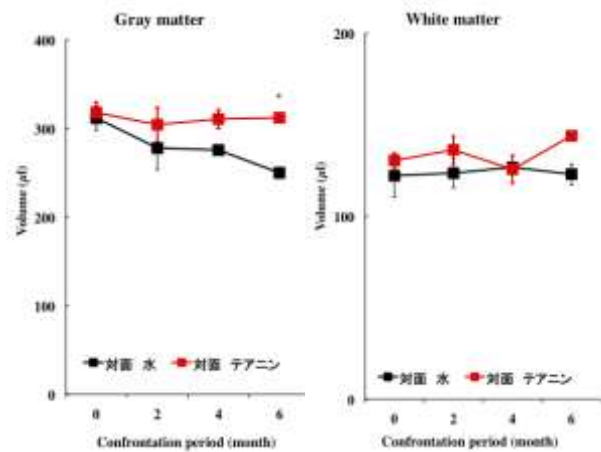


図3 灰白質と白質の容積変化

より測定した。その結果、前シナプスのマーカータンパク質であるシナプトフィジンは、加齢ならびにストレス負荷の影響はほとんど認められなかったが、後シナプスのマーカータンパク質である PSD95 は、加齢およびストレス負荷により顕著に減少していた。

これらの結果より、長期にわたりストレスが負荷された場合は、神経細胞の脱落が促進されていることが示唆され、テアニンの摂取はそれを抑制できることが示された。

### (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り、ストレスは促進因子として作用すると考えられるが、テアニンの摂取により、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。

### [4] 成果資料

1. 海野けい子、住吉 晃、野中博意、小西智一、原文音、中川愛美、井口和明、武田厚司、川島隆太、林美智子、中村順行：社会心理的ストレスによる脳の老化促進とその予防

日本基礎老化学会第37回大会(大府)、抄録集、p.66、2014年6月26日

2. 原文音、住吉 晃、野中博意、中川愛美、井口和明、武田厚司、川島隆太、林美智子、中村順行、海野けい子：社会心理的ストレスによる脳の萎縮とテアニンによる予防

第29回老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会(東京)、抄録集、p.28、2014年7月6日