



Title	母子分離ストレスの恐怖条件付け記憶増強の分子メカニズムに関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	戸田, 裕之
Citation	北海道大学. 博士(医学) 乙第6927号
Issue Date	2014-09-25
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/57210">http://hdl.handle.net/2115/57210</a>
Rights(URL)	<a href="http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/">http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/</a>
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号 : 1680
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Hiroyuki_Toda_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

## 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 戸田 裕之

主査 教授 久住 一郎  
審査担当者 副査 教授 吉岡 充弘  
副査 教授 神谷 温之

### 学位論文題名

母子分離ストレスの恐怖条件付け記憶増強の分子メカニズムに関する研究  
(Molecular mechanisms for the enhancement of conditioned fear memory induced by maternal separation)

過去の臨床研究で、幼少期にストレスに晒されることによって、成人後のうつ病、不安障害などのリスクが増加することが示されているが、その機序については未解明な部分が多い。本論文では、母子分離ストレスを負荷されたラットの恐怖条件付けられた不安行動の障害について注目し、その分子メカニズムの解明を目指した。学位申請者はまず、母子分離ストレスを負荷したラットが成獣後、恐怖条件付けされた不安行動が増強することを示した。また、扁桃体の neurotensin (NTS) receptor (NTSR) 1 遺伝子発現が減少し、同遺伝子のプロモーター領域の DNA メチル化が亢進していた。加えて、扁桃体の NTSR1 を薬理的に遮断すると恐怖条件付けられた不安行動は増強し、逆に、NTSR1 を刺激すると不安行動は減弱した。これらの結果から、母子分離ストレスによって扁桃体の NTSR1 遺伝子のプロモーター領域の DNA メチル化が亢進し、その結果 NTSR1 の発現量が減少して、恐怖条件付けられた不安行動が増強している可能性が示された。

審査にあたり、まず副査の吉岡充弘教授から、NTS の中枢神経の解剖学的回路とその役割、NTS の変化によって恐怖条件付けられた不安行動が増強している可能性、脳内局所注入法において一回目暴露と二回目暴露で結果が異なることの解釈について質問があった。申請者は、中枢神経では NTS は dopamine (DA) 神経を調節する役割を担っており、腹側被蓋領域 (ventral tegmental area, VTA) から扁桃体に投射している DA 神経上に NTSR が存在しており DA と共に NTS が放出され、シナプス後の GABA 神経上に存在する NTSR に作用することが分かっていることを説明した。また、NTS は 13 個のアミノ酸からなる直鎖ペプチドであるが、160~170 個のアミノ酸からなる前駆体が存在し、その前駆体から NTS と neuromedin N が切り出さられて生成されることが分かっている。生成過程の制限酵素などの変化によって NTS の機能的な変化が生じている可能性も考えられることを説明した。さらに、恐怖記憶は条件付け反応後のコンテキストへの暴露 (一回目暴露) によって、記憶の浮動化が生じて、恐怖記憶の再固定化もしくは消去過程へと進む (二回目暴露で評価) ことが分かっているが、再固定化もしくは消去過程のどちらに作用しているかを判別するためには薬剤投与のタイミングや、一回目暴露時間を変えた実験を実施する必要があり、今後の研究の課題としたい旨を説明した。

次に副査の神谷温之教授からは、DNA のメチル化の上流の制御に問題が生じている可能性について、DNA のメチル化は永続的な変化なのかどうかについて、将来の創薬に繋がる

可能性について質問があった。申請者は、DNA のメチル化は DNA methyltransferase (DMNT) などによって制御されており、さらに上流の機構も徐々に解明されてきていることを説明し、母子分離ストレスがメチル化に至るどの段階に作用しているかは本研究では明らかにすることができておらず、今後の研究課題にしたいと回答した。また、エピジェネティクスには様々な機序が存在するが、DNA のメチル化は比較的長期に渡って変化が続くとされている。一方で、DMNT 阻害剤などで脱メチル化が生じることが分かっており、必ずしも永続的な変化ではないと考えられていることを説明した。さらには、NTS を全身に投与した場合には血圧低下、体温低下、食行動抑制などが生じることが分かっており、創薬に向けては、課題が多いと回答した。

最後に主査の久住一郎教授から、母子分離ストレスは臨床的には幼少期のネグレクトに当たるかどうか、また、虐待など他の幼少期ストレスモデルに相応するモデルはあるのか、その場合生じる行動変化に違いがあるのかについて質問があった。母子分離ストレスモデルは養育時間を減らすものであるため、ヒトではネグレクトに相応すると考えて矛盾がないと回答した。また、げっ歯類の幼少期のストレスモデルとして、フットショックを負荷するモデルなどもあり、虐待のモデルと考えられる。本研究で採用した以外の母子分離ストレスのプロトコルも存在しており、晒されるストレスの違いによって、成獣後に異なった表現型を取る可能性があることを説明した。

この論文は、扁桃体の NTSR1 遺伝子のプロモーター領域の DNA のメチル化の変化が、恐怖条件付け記憶と関連している可能性を示した初めての研究であることが高く評価され、今後の不安障害の病態解明や新たな治療法の開発に繋がることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。