



2010年10月19日 午後2時
独立行政法人 放射線医学総合研究所

ストレスをコントロールする脳内物質の 作用メカニズムを解明

独立行政法人 放射線医学総合研究所(理事長：米倉 義晴)
分子イメージング研究センター分子神経イメージング研究グループ
辛 龍文主任研究員

――【本研究成果のポイント】――

- これまで報告されていない神経活動が、ストレスに関わる事を初めて示した。
- 脳内に放出されるカンナビノイド^{*1}が、この神経活動を抑制することによりストレスに対処していることを明らかにした。

独立行政法人 放射線医学総合研究所（理事長：米倉義晴、以下、放医研）分子イメージング^{*2}研究センター分子神経イメージング研究グループ（須原哲也グループリーダー）の辛 龍文（しん りょんむん）主任研究員らは、ストレスを感じた時に脳内で起こる神経活動について研究を行い、ストレスに対処するメカニズムの一端を明らかにしました。

今回の研究では、ラット脳の神経活動を記録し、これまで報告されてきた神経活動とは異なる別の神経活動がストレスに関わっていることを見出しました。さらに、ストレスを感じた時に脳内に放出されるカンナビノイドという物質がストレスを抑制することを明らかにしました。今後、PET^{*3}を用いて脳内カンナビノイドのイメージングを行うことによりストレスの定量化が可能となり、ストレスの客観的な診断につながる可能性があります。

本研究は、放医研と米国ハーヴァード大学との共同研究による成果で、2010年10月19日午前4時（日本時間）、米国科学アカデミー紀要^{*4}のオンライン版に掲載されます。

なお本研究は独立行政法人日本学術振興会の科研費、基盤研究（B）（課題番号19390309）の助成によって遂行されました。

【研究の背景と目的】

昨今の世界的な経済危機でわが国には終身雇用の崩壊、家族関係の軽薄さによる児童虐待など、子供から大人まで、かつてないストレスにさらされています。このようなストレスのため不安障害^{※5}などに陥る人々がいる一方で、これに打ち勝っていく人々もいます。本来脳内にはストレスに対処する機構が存在しますが、いまだにその多くは解明されていません。この機構を解明する事により、不安障害に苦しむ人々へ診断法と治療法を展開する可能性が開けます。

人を含めた脊椎動物は恐怖のようなストレスを感じると扁桃体^{※6}の神経活動が活発になる事、この神経活動の活発化は神経細胞間の結合部であるシナプス^{※7}における反応の持続的な増大（LTP^{※8}）によって生じる事が報告されています。よってLTPを抑制する脳内機構や物質を発見できれば、過度の恐怖による不安障害症状を軽減させる手掛かりが得られます。

放医研分子イメージング研究センター分子神経イメージング研究グループでは、精神神経疾患の病態解明や診断法の開発を目標として、臨床研究と基礎研究に取り組んでいます。今回の研究では、不安障害に効くと言われている脳内カンナビノイドに着目し、そのイメージングを目指して、基盤となる作用メカニズムの解明を行いました。

【研究手法と結果】

本研究では、ラット脳の扁桃体のスライス標本を作成し、パッチクランプ法^{※9}を用いて扁桃体神経細胞の活動を記録しました。ストレスを感じた状態を模擬するためにLTPを誘導して、そのLTPが脳内でどのような修飾を受けているかを調べました。

まず、短時間で繰り返し刺激を行った後には神経細胞にLTPが生じることを利用し（図1）、今回の実験系で用いる扁桃体神経細胞にLTPを誘導します。繰り返し刺激（図2A黒矢印）した後に反応が増大していることが図2Aにて示されています。次にこのLTPが何によって抑制されるかを調べるため、扁桃体にある受容体のブロッカーを用いて調べた結果、NMDA受容体^{※10}ブロッカー（D-AP5）を加えた時にはLTPが起こりますが、カイニン酸受容体^{※11}ブロッカー（UBP296）を加えた時にはLTPが起こらないことが分かりました（図2B）。これまで扁桃体ではNMDA受容体に関わるLTPの報告が多数ありましたが、カイニン酸受容体に関わるLTPは報告されておりました。今回の研究で初めてカイニン酸受容体に関わるLTPがあることを示しました。

次に、このLTPの脳内での修飾機構を調べました。神経活動が活性化した状態では、細胞が脱分極^{※12}状態になっており、この時、脳内カンナビノイドという物質が放出されることが知られています。これまで報告されていたNMDA受容体に関わるLTPはカンナビノイドでは抑制されないため作用メカニズムが不明でした。今回、新しくカイニン酸受容体に関わるLTPがあることを示したので、

これにカンナビノイドが作用するのかもしれないと考え、カンナビノイド受容体を刺激する類似物 (anandamide) を加えた状態でLTPの誘導を試みました。その結果、LTPが抑制された(図2C)ことから、カンナビノイドはカイニン酸受容体に関わるLTPに作用していることが明らかにされました。また、細胞を人為的に脱分極状態にして繰り返し刺激をしたところLTPが起こらなくなり、ここにカンナビノイド受容体ブロッカー (AM281) を加えるとLTPが誘導されることが分かりました(図2D)。これらの結果より、ストレスなどで扁桃体神経細胞が活性化した状態になると持続的に脳内カンナビノイドが放出され、そのカンナビノイドによってLTPの誘導が抑制されているというメカニズムが推定されます。

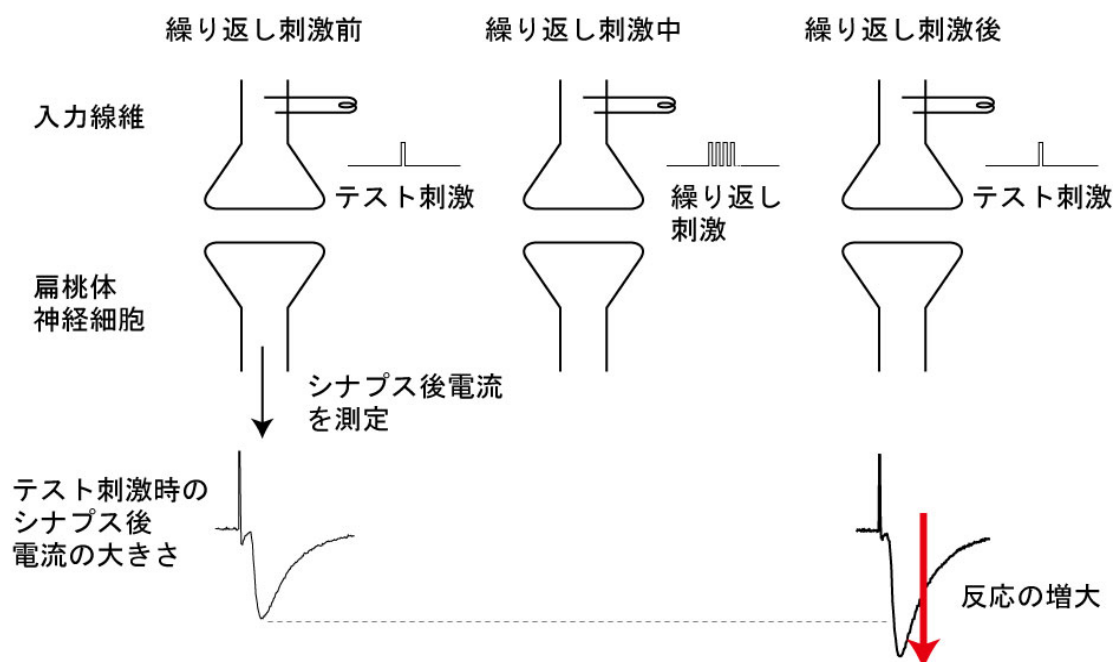


図1 繰り返し刺激をした後には、同じテスト刺激に対して反応の増大が見られる。この増大は繰り返し刺激後に長時間持続し、シナプスの持続的な増大 (LTP) と呼ばれる。

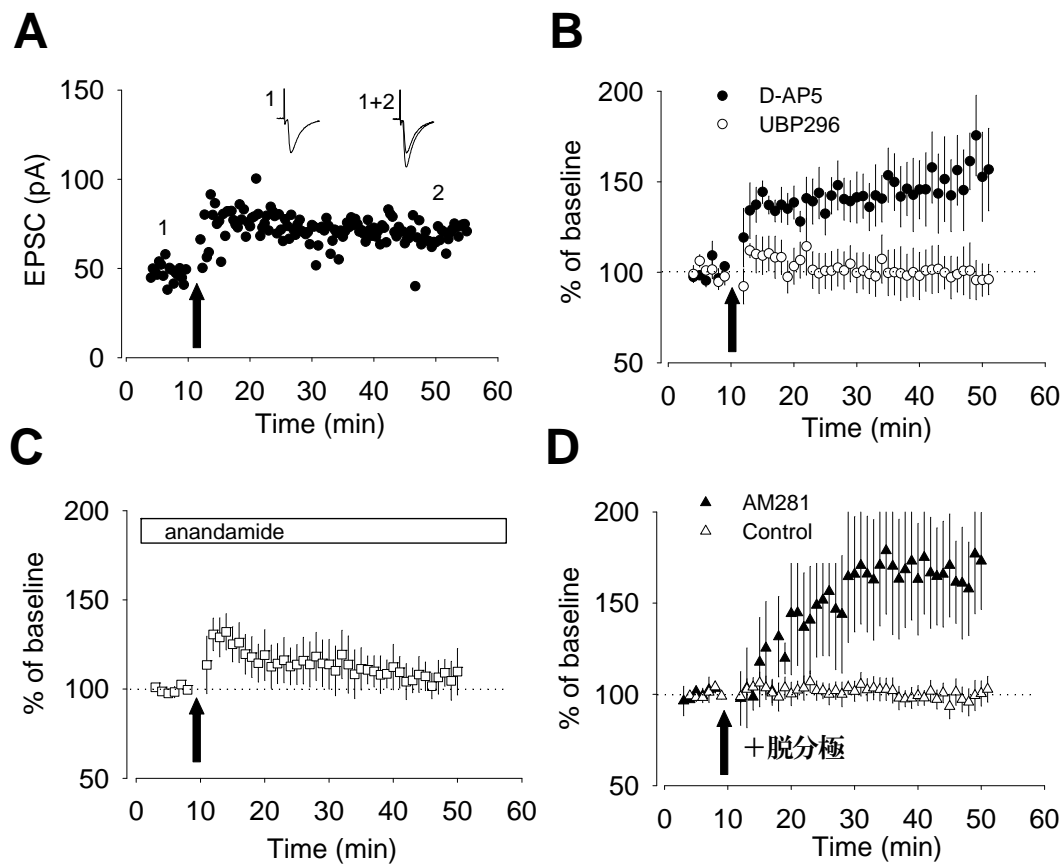


図2 興奮性シナプス後電流^{*13}の測定 A 繰り返し刺激(黒矢印)した後に興奮性シナプス後電流の持続的な増大(LTP)が見られた B NMDA受容体ブロッカー(D-AP5)を加えた時にはLTPが起こり、カイニン酸受容体ブロッカー(UBP296)を加えた時にLTPが抑制された C カンナビノイド受容体を刺激する類似物(anandamide)を加えたところLTPが抑制された D 細胞を脱分極状態(活性化状態)にするとLTPが抑制され(Control)、カンナビノイド受容体ブロッカー(AM281)を加えるとLTPが再現された

【本研究成果と今後の展望】

カンナビノイドが不安障害の治療に効くと言う報告があり、海外では脳内カンナビノイドの濃度を上げる薬を用いた臨床研究が進められてきましたが、その作用メカニズムは不明でした。恐怖などのストレスを感じた時にLTPが起こり、これがストレス記憶の基本要素であると考えられてきましたが、これまで報告さ

れてきたLTPはカンナビノイドでは抑制されませんでした。今回の研究により、カニン酸受容体に関わるLTPが存在することが発見され、そのLTPがカンナビノイドで抑制されることが明らかとなりました。これにより、初めて脳内カンナビノイド濃度を上げる薬が不安障害の治療薬となりえる根拠を明らかにしました。

一般的にストレスの程度は本人の主観のみから論じられ非常に曖昧なため、個人間の比較などが不可能でした。また不安障害になりやすい気質の実体も全く不明でした。ストレスにさらされると扁桃体ではカンナビノイド濃度が上昇するという他グループの報告と本研究成果を考え併せると、扁桃体でのカンナビノイド放出をPETを用いてイメージングすることにより、人でのストレスの程度の定量化ができ、客観的な指標が得られ、例えば不安障害になりやすい度合いを診断できる可能性があります。

カンナビノイド受容体リガンドは既に多く存在しており、本所の世界最高水準の分子イメージング技術を用いて脳内カンナビノイド放出をイメージングする方法を実用化し、ヒトでのストレス指標として用いて不安障害の診断に応用したいと思えます。

(用語説明)

※1 カンナビノイド

大麻に含まれる化学物質の総称で、身体にその受容体が存在して食欲増進や鎮痛などの生理活性を有している。

※2 分子イメージング

生体内で起こるさまざまな生命現象を外部から分子レベルで捉えて画像化することであり、生命の統合的理解を深める新しいライフサイエンス研究分野。体の中の現象を、分子レベルで、しかも対象が生きたままの状態で調べることができる。がん細胞の状態や特徴を生きたまま調べることができるため、がんができる仕組みの解明や早期発見が可能となる新しい診断法や画期的な治療法を確立するための手段として期待されている。

※3 PET

PETとはPositron emission tomographyの略称で、陽電子断層撮像法のこと。陽電子断層撮像(PET)装置は、画像診断装置の一種で陽電子を検出することにより様々な病態や生体内物質の挙動をコンピューター処理によって画像化する。

※4 米国科学アカデミー紀要

(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America、略称：PNAS または Proc. Natl. Acad. Sci. USA) は、1914年に創刊された米国科学アカデミー発行の機関誌である。特に生物科学・医学の分野でインパクトの大きい論文が数多く発表されており、総合学術雑誌として、ネイチャー、サイエンスと並び重要である。

※5 不安障害

そもそも“不安”は異常な現象ではなく警戒を示すシグナルで、私たちはこのシグナルによって危機に備えたり回避したりする。しかしこのシグナルが過剰になったり、危険でないものにまで出されるようになったり、信号が適切であってもそれに続く行動が不適切なものになったりすると、人が生活していく上での「障害」となる。そのような不安のシグナルの出方や受け取り方に不具合をきたしている疾患を総じて「不安障害」という。

※6 扁桃核

脊椎動物の側頭葉内側に存在するアーモンド形の組織で、神経細胞の集まりである。ストレス記憶やその反応などの情動反応の処理に重要な役割を演じる事が示されている。

※7 シナプス

神経細胞間に形成される接合部位とその構造。シナプスに神経伝達物質が放出され、それが受容体に結合することによって細胞間の情報伝達が行われる。

※8 LTP

Long term potentiationの略。何らかの刺激により神経細胞間の伝達が持続的に向上する現象。現在では学習と記憶の根底にある主要な細胞学的メカニズムの一つであると広く信じられている。

※9 パッチクランプ法

パッチ電極と細胞膜との間で1ギガオーム異常の極めて強固なシールを達成し、細胞膜上の単一チャネルを記録できるようにした電気生理学的手法の一種。シナプス電流の測定も可能となり、1991年に開発者のNeherとSakmannにノーベル賞が与えられた。

※10 NMDA受容体

グルタミン酸を神経伝達物質にしている生体内に存在する主要な受容体で、中枢神経系のシナプスに多く発現している。大きくイオンチャネル型と代謝型に分け

られるが、前者のイオンチャネル型はAMPA受容体、NMDA受容体及びカイニン酸受容体に分類される。受容体発見以前よりN-methyl-D-aspartate（NMDA）と言う物質で選択的に刺激できたため、このように命名された。グルタミン酸受容体の中で最も解析が進んでいて、学習や記憶などで重要な役割を演じるとされる。

※11 カイニン酸受容体

NMDA受容体と同じくグルタミン酸受容体の一種。海藻から抽出されたカイニン酸が寄生虫を興奮死させるため虫下しとして利用されていたが、これはカイニン酸がグルタミン酸受容体を刺激したためと判明し、この名が付けられた。神経科学分野では実験的にてんかんを誘発する受容体と当初考えられてきた。

※12 脱分極

神経細胞は興奮していない時、細胞膜は -70mV に保っている（分極）。一旦興奮すると -30mV 当たりまで膜電位は変化するが、これを脱分極という。

※13 興奮性シナプス後電流

Excitatory postsynaptic current の日本語で、シナプス終末から放出された神経伝達物質が引き起こすシナプス後膜に流れる興奮性電流。

（問い合わせ先）

独立行政法人 放射線医学総合研究所

企画部 広報課

TEL : 043-206-3026

FAX : 043-206-4062

E-mail : info@nirs.go.jp