

研究助成（2010 年度募集）研究実績報告書

代表研究者	奈良県立医科大学第1解剖学 教授 西 真弓
研究テーマ	心的外傷後ストレス障害（PTSD）発症の分子基盤の解明と治療法の開発

< 助成研究の要旨 >

PTSDは心的外傷後ストレス障害（post-traumatic stress disorder）と呼ばれる精神障害で、人が身の危険や自尊心を傷つけられるような状況を直接体験するか、あるいは間接的にそのような場面を見聞きし、強い無力感や恐怖感を抱くことによって、再体験、回避・麻痺、覚醒亢進といった症状を示すストレス反応です。その原因として、地震や水害などの自然災害や自動車、航空機、鉄道の交通事故などの人為災害、犯罪被害、虐待、戦闘体験などがあります。PTSDの症状としては、米国精神医学会による上記のものが広く認められており、(1)再体験：外傷的体験に関する不快で苦痛な記憶が、視覚情報など、ある種のきっかけを元にフラッシュバックや悪夢の形で繰り返しよみがえること；(2)回避・麻痺：出来事に関して考えたり、感情がわきおこるのを避けること；(3)覚醒亢進：睡眠障害、必要以上に警戒するなど精神的緊張が高まった状態、の3つのグループから構成されています。そして、これらの症状が一ヶ月以上にわたって持続し、それにより主観的苦痛や生活機能・社会機能に明らかな支障が認められた時に、PTSDと診断されています。人は上述の様な異常事態に遭遇して強烈な恐怖体験をした場合、通常意図せずにその出来事がよみがえるといった侵入的想起を体験しますが、やがてその記憶の内容に対する耐性が形成されます。しかし、時間が経っても恐怖体験を統合することができず、当時の強い感覚や情緒を伴って再体験され、特異な反応様式を発展させる場合があることが明らかになり、すべての人がPTSDになるわけではなく、個人のもつ要因がPTSD発症と関わっている可能性が示唆されるようになりました。これまでの研究により、様々な危険因子の存在が明らかにされてきましたが、一過性の心的外傷（トラウマ）がその後長期間にわたり行動に影響を及ぼす分子基盤は未だ明らかにされていません。

そこで本研究では、PTSDモデル動物を作製し、「一過性のトラウマが、DNAメチル化やヒストンの修飾といったエピジェネティックな機構により特定の遺伝子の発現を長期にわたり変化させ、脳の神経回路形成や可塑性に影響を与える」という仮説のもとに、遺伝子と環境との相互作用を切り口に、分子から行動レベルまで生物階層性の段階を追って研究を進めています。そして、トラウマがストレス・情動の神経回路形成や脳の可塑性に及ぼす分子基盤の解明、さらにPTSDの治療法の開発を目指しました。

本研究結果から以下の2つのことが明らかになりました。

1) 予測不能な条件下で2秒間、1mAの電気フットショックを1回のみ与え、一ヶ月後に血清コルチコステロン(CORT)を測定したところ、CORTが対照群と比べて定常状態において低下し、PTSD症状の一つを呈することが確認された。さらに、覚醒亢進症状を検討するプレパルス阻害試験においても、プレパルス抑制が観察された。一方、恐怖条件付け試験においては、一ヶ月後においてもすみ行動の上昇が対照群に比して有意に認められた。以上の内分泌試験および行動実験の結果より、本研究課題で用いた方法によりマウスにおいてPTSDモデルの作製が可能であることがわかった。

2) ついで、脳のどの部位がPTSD刺激によって活性化するかを調べるため、最初期遺伝子産物のc-Fosタンパク質の発現を免疫組織化学により解析した。PTSD刺激を与えた一ヶ月後に、同じケージの中に5分間戻し、その後マウスを灌流固定してc-Fosの発現を調べた。その結果、海馬、扁桃体、分界条床核、外側中隔核などにおいて対照群に比べて有意な増加を認めた。

平成23年度には、遺伝子発現の変化について詳細な検討を行うことができませんでした。今後は神経活動に変化が見られる部位における遺伝子発現の変化をDNAマイクロアレイ解析し、さらにDNAメチル化マイクロアレイ解析も行い、PTSDモデル動物においてエピジェネティックな機構によって特定の遺伝子の発現が変化するか否かを解析して行く予定です。