



東北大学



平成 28 年 11 月 1 日

東北大学 東北メディカル・メガバンク機構  
東北大学 災害科学国際研究所

## 脳内炎症の抑制が恐怖記憶に伴う行動異常を改善する

～心的外傷後ストレス障害の治療法開発の可能性～

東北大学東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo) の富田博秋教授 (メンタルヘルスケア推進室長、本務: 災害科学国際研究所) と災害科学国際研究所の愈志前助教らのグループは、心的外傷後ストレス障害 (PTSD) のモデルマウスで認められる恐怖体験の記憶が持続することに伴う行動異常に伴って、脳内ミクログリア細胞\*1において炎症に関わるサイトカインというタンパク質の 1 つである  $TNF\alpha$ \*2 の産生が増加し、行動異常の改善とともに産生が減少することを発見しました。さらに、ミノサイクリン\*3 の投与による  $TNF\alpha$  抑制が恐怖記憶による行動異常の改善を促進することが確認されました。

これまでに、ストレスにより脳内ミクログリア細胞の  $TNF\alpha$  産生が増加することや、PTSD 患者で血清中の  $TNF\alpha$  レベルが高いことは報告されてきましたが、今回、脳内ミクログリア細胞の  $TNF\alpha$  産生が恐怖記憶の保持に重要な役割を果たしていることがわかり、ミクログリア機能が関係する脳内炎症とところの不調が形成されるメカニズムとの関係が示唆されました。

本研究は文部科学省新学術領域研究 (領域提案型) の研究課題「マイクロエンドフェノタイプによる精神病態学の創出」に基づいて東京農業大学の喜田聡教授等との共同で行われた研究の成果です。

脳内炎症の精神疾患病態への関与メカニズムを示した本研究成果は、PTSD の治療法開発に結び付くことが期待されるだけでなく、平成 28 年度からの AMED の脳科学研究戦略推進プログラム「臨床と基礎研究の連携強化による精神・神経疾患の克服 (融合脳)」による助成で ToMMo のコホート事業に基づくうつ病の個別化医療技術開発を目指す研究開発課題「栄養・生活習慣・炎症に着目したうつ病の発症要因解明と個別化医療技術開発」にも反映されることが期待されます。

本研究成果は、2016 年 9 月に精神神経免疫学領域で最も被引用数の多い学術雑誌 Brain Behavior and Immunity 電子版に掲載されました。

### 【研究概要】

心的外傷後ストレス障害 (PTSD) は災害や事故・暴力等による心的外傷体験に伴う恐怖記憶が不快な感情や身体反応を伴って蘇ること等が長期に渡って持続し、日常生活に支障をきたす状態です。

これまでに PTSD 罹患者の血液やストレスを与えられたモデル動物 (マウス) の脳\*4 では、炎症を引き起こすサイトカインという種類の一群のタンパク質の量の異常が指摘されていました。今回の研究では脳の中でこのような炎症性サイトカインを産生するミクログリアという細胞の機能変化と恐怖記憶の形成・持続過程との関係に着目して行われました。

研究グループは、ミクログリアで炎症性サイトカインの1つである TNF $\alpha$  というタンパク質の産生が亢進しているということが恐怖記憶の持続に繋がり、TNF $\alpha$  産生を抑えることで恐怖記憶が消去されることを突き止めました。

この研究結果は、TNF $\alpha$  産生を抑制する薬剤の臨床応用により、心的外傷体験に伴う恐怖記憶の持続に起因する心的外傷後ストレス反応を改善する可能性を示唆します。

【論文名 書誌情報】

論文名： Microglial production of TNF-alpha is a key element of sustained fear memory

論文名（和文）：ミクログリアの TNF $\alpha$  産生は恐怖記憶の持続の鍵となる要因である

雑誌名： Brain, Behavior, and Immunity

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2016.08.011>

【用語解説】

- \*1. ミクログリア細胞： グリア細胞の一種で、脳内の免疫機構に関わり、炎症性サイトカインを分泌する。
- \*2. TNF $\alpha$ ： 細胞間の情報伝達に使われるタンパク質で、炎症性サイトカインの一種。
- \*3. ミノサイクリン：テトラサイクリン系抗生物質であり、ミクログリアの炎症性サイトカイン発現を抑制することが認められている。
- \*4. モデル動物（マウス）： PTSD 等の疾患の解明には、疾患状態を人為的に作り出したマウス等の動物が実験に用いられ、研究が行われている。

【参考】

東北大学東北メディカル・メガバンク機構 <http://www.megabank.tohoku.ac.jp/>

<お問い合わせ先>

（研究内容に関すること）

東北大学東北メディカル・メガバンク機構

メンタルヘルスケア推進室

室長 富田 博秋（とみた ひろあき）

電話番号：022-717-7897

Eメール：htomita@med.tohoku.ac.jp

（報道に関すること）

東北大学東北メディカル・メガバンク機構

長神 風二（ながみ ふうじ）

影山 麻衣子（かげやま まいこ）

電話番号：022-717-7908

ファックス：022-717-7923

Eメール：f-nagami@med.tohoku.ac.jp