胎生期および小児期におけるストレスと 将来の精神神経疾患

周 至文, 羅 聡, 小山 隆太

要約: 胎生期および小児期は神経回路形成における重要な時期である。この時期における各種のストレスは、ストレスホルモンや炎症因子、そして神経細胞活動の異常などを介して、神経細胞の遺伝子発現や神経回路の形成に異常をもたらし、さまざまな脳疾患に罹患するリスクを上昇させると推察される。本総説では、胎生期および小児期におけるストレスと将来の精神神経疾患発症との関係性について、我々の研究成果を交えながら紹介する。特に、各疾患のモデル動物を用いた研究によって発見された神経生物学的メカニズムに着目しながら議論する。

1. はじめに

神経発達の大部分は胎児期から小児期にかけて完成する。よって、この時期の急性または慢性のストレスは、神経新生、シナプス形成と刈り込み、そしてミエリン化などを含む重要な神経発達プロセスに影響を与える(1)。その結果、各脳領域の体積の減少や発達遅延、そして神経細胞群の過剰興奮や活動低下など構造的また機能的な変化が生じ(1)、将来の脳疾患発症の可能性を増大させる。これまでに、多くの疫学調査や、各種の動物実験によってそのメカニズムが検証されてきた(2,3)。本総説では、特に筆者らの研究対象でもある胎生期および小児期ストレスと将来の精神神経疾患発症の関連に重点を置いて、疫学的知見や基礎研究の結果を紹介する。

2. 胎生期ストレスと将来の精神神経疾患

胎児は、胎盤によって物理的かつ化学的に外界から守られているが、母体が重大なストレスを受けた場合、胎盤のバリア機能が破綻し、炎症によるサイトカイン

やストレスによるストレスホルモンに曝露されうる(4)。そのため、母体における感染、そして精神的ストレスが胎児の神経発達に影響する可能性がある。

大うつ病性障害は発症率と再発率が極めて高い精神疾患の一つであり(5)、抑うつ気分为代表される各種精神症状に加え、二型糖尿病などの疾患への罹患率の上昇が示唆されており(6)、患者のQOL (Quality of life) を著しく低下させる。

うつ病患者では血中グルココルチコイドの濃度が上昇していることが報告されている(6)。物理的または精神的なストレスは血中グルココルチコイドを上昇させるとともに、げっ歯類へのグルココルチコイドの慢性投与はうつ様症状を引き起こす(6)。ストレスに応じてグルココルチコイドを分泌する主要な経路は視床下部-下垂体-副腎軸 (HPA 軸) である (図1)。視床下部にある室傍核 (PVN) の神経細胞は副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH) を分泌することで、下垂体からの副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の合成と放出を促進する。ACTH は副腎皮質を刺激し、グルココルチコイドを放出させる(7)。視床下部からの CRH の分泌は扁桃体からの直接的な興奮性入力により促進される一方で、逆に海馬からの多シナプス経路を介して抑制される(7)。

母体感染において、胎児が直接ウイルスに曝露されることがないが、炎症性サイトカインの影響を受ける。成人において、上昇したサイトカインがうつ様行動と相関することがよく知られているが、胎児期におけるサイトカインへの曝露が将来のうつ様行動を引き起こすか否かは不明である。イギリスで行われた大規模疫学調査も、母体ウイルス感染と胎児の将来のうつ病発症率との相関を見いだせなかった(8)。一方、一部の

キーワード: 海馬, HPA 軸, 母体ストレス

東京大学大学院 薬学系研究科 薬品作用学教室 (〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1)

E-mail: rkoyama@mol.f.u-tokyo.ac.jp 原稿受領日: 2015 年 7 月 17 日, 依頼原稿

Title: Early childhood stress and neuropsychiatric disease Author: Zhiwen Zhou, Cong Luo, Ryuta Koyama

第 30 回日本薬理学会学術奨励賞受賞講演総説

図1 HPA 軸とその制御

ストレス負荷により視床下部から副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH) が分泌されると下垂体前葉からの副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の分泌が促進される。ACTH は副腎皮質を刺激し、コルチコステロンの分泌を促進する。こうした一連のストレス反応を視床下部 (Hypothalamic) - 下垂体 (Pituitary) - 副腎 (Adrenal) 軸 (HPA 軸) という。CRH ニューロンは扁桃体と海馬による制御を受ける。感覚情報は扁桃体の基底外側核に入り、扁桃体の下流にある境界条床核に存在するニューロンが、HPA 系を活性化する。一方、海馬にはコルチコステロンと結合する受容体 (糖質コルチコイド受容体 (GR) および鉱質コルチコイド受容体 (MR)) が存在し、コルチコステロンの分泌量が増大するとこれら受容体を介して CRH や ACTH の合成・分泌を抑制し、結果としてコルチコステロンの分泌量が抑制される (ネガティブフィードバック制御)。

基礎研究の結果は、間接的に母体感染とうつ病の発症の関連を示唆している。胎生期に母マウスが細菌の内毒素であるリポポリサッカライド (LPS) に曝露された場合、成体期の仔マウスにおいて強い不安様行動が観察された(9)。また、胎生期における LPS 曝露によって、内側前頭前皮質および海馬神経細胞の樹状突起の発達が阻害されたことが報告されている(10)。これによって前頭前皮質と海馬による視床下部への負の制御が減弱する可能性が考えられる。

母体感染とうつ病発症の関連を示す知見は乏しいが(4)、妊娠期の精神的ストレスが胎児の将来のうつ病発症に関連していることはより多くの知見によって示唆されている。複数の疫学調査から、妊娠期におけるストレスまたはうつ様状態が子供の発達に影響し、うつ病を含む気分障害の発症率を増大させることが明らかになった(11)。妊娠中に強いストレスを受けていると自己報告した妊婦では、妊娠第3期の血中 CRH、ACTH およびコルチコイド値の上昇が確認された(12)。

血中 CRH 値の上昇は早産と低出生体重と強く相関があるため(12)、一部の疫学調査では、出産時の体重と妊娠期の長さから、妊娠期ストレスを間接的に評価しており、胎生期ストレスとうつ病発症の関係性を示唆している(11)。

胎生期ストレスにより HPA 軸機能が調節されることが臨床および基礎研究によって明らかにされてきた。ヒトを対象とした研究によって、胎生期ストレスが血中 CRH 値の上昇にも相関していることが示唆された(13)。また、胎生期ストレスと低体重出産には相関があることが示唆されているが、低体重で産まれた10代の男子では、精神的ストレスに対し、唾液中のコルチコイド濃度が強く上昇したことから、ストレス応答が増大したことが示唆される(14)。このようなストレス応答の亢進は実験動物にも見られる。妊娠第3週のラットに拘束ストレスを与え、これより産まれた仔ラットを3日齢または21日齢で新奇環境に曝露させると、血中コルチコイドの上昇度が増加した。その原因の一つとして、HPA 軸に負のフィードバックをかけるグルコルチコイド受容体 (GR) および鉱質コルチコイド受容体 (MR) の発現量が海馬において減少していることが示唆された(15)。また、別の研究において胎生期ストレスを経験したラットは強制水泳テストにおける無動時間の上昇といったうつ様行動や睡眠障害を示し、海馬のコルチコイド受容体の発現低下が伴っていた(16)。GR の発現低下の原因を調べたところ、小児期ストレスが与える影響と同じように、GR 遺伝子プロモーターのメチル化の増加が観察された(17)。

筆者らのグループは海馬歯状回の顆粒細胞に注目し、胎生期ストレスによる顆粒細胞の構造および機能的変化を調べたが、仔の歯状回において、生後に産生された顆粒細胞の樹状突起の形態発達が阻害されることがわかった。さらに、この発達異常は顆粒細胞における MR の発現低下によるものであったことが明らかとなった(3)。この結果から、胎生期ストレスによる MR の発現低下は神経細胞の形態および機能的発達を阻害することが示された(3)。なお、うつ病と深く関わる海馬および前頭前皮質の錐体細胞樹状突起の発達が、胎生期にストレスによって阻害されることも示されている(18, 19) ほか、海馬歯状回および側脳室の神経新生の低下が報告されている(20)。また、これらの神経細胞の形態に影響を与える他の因子として、脳由来神経栄養因子 (BDNF) が挙げられる。BDNF は神経細胞構造を制御することが知られており、胎生期において母ラットが拘束ストレスを受けた場合、仔ラットの海馬における BDNF の発現が低下することが報告さ

れている(20)。

母体感染はうつ病との関係が薄いですが、統合失調症や自閉スペクトラム症 (autistic spectrum disorders : ASDs) との関連が強く示唆されている。母体感染による胎生期ストレスが仔の統合失調症の罹患リスクを上昇させることは、多くの疫学調査によって示されているが、この原因として母体のサイトカイン上昇が考察されている(21, 22)。胎児に対するサイトカイン作用と統合失調症との関係を調べるため、母体感染を模倣した動物モデルがいくつか作成された。細菌の内毒素 LPS による母体免疫反応が、前頭葉のシナプス形成因子の発現を低下させ、前頭前皮質の樹状突起発達を阻害することが報告された(10, 23)。また、二重鎖 RNA であるポリイノシン：シトシン (Poly (I:C)) の投与によってウイルス感染を模倣した母体免疫反応を惹起した場合、成体期におけるドパミン神経系の機能亢進が見られたが(4)、統合失調症におけるドパミン神経系の機能異常はしばしば報告されていることから、統合失調症の発症メカニズムの一つとして興味深い。

自閉スペクトラム症は、社会性やコミュニケーションの障害、そして固執・反復した行動などを特徴とする神経発達障害であり、発症の原因のひとつとして母体のウイルス感染との関連が示唆されている(24)。近年、一万人以上の自閉スペクトラム症患者を対象とした疫学調査によって、妊娠1期のウイルス感染と妊娠2期の細菌感染が、胎児の将来の ASD 発症と強く関連していることが報告された(25)。また、自閉スペクトラム症患者の脳において、炎症性サイトカインの上昇が見られており、活性化アストロサイトやミクログリアが多く存在することが発見された(24)。そして、中枢だけではなく、ASD 患者では、血中の炎症性サイトカイン濃度も上昇しており、その上昇度が ASD 症状の重さと相関している(24)。このように母体免疫反応によって胎児の免疫系が亢進し続け、自己免疫反応などを介し、神経発達を障害した結果、自閉スペクトラム症が発症する可能性がある。

3. 小児期ストレスと精神神経疾患

小児期の低養育環境（育児放棄や虐待）によるストレスは、うつ病を含む気分障害、双極性障害、統合失調症、不安障害そして人格障害などさまざまな精神疾患の発症と関与することが示唆されている(1, 26, 27)。また、小児期に親を亡くした場合にも、うつ病や双極性障害の発症率が增大するとの報告もある(28)。実験動物を用いた研究においても、小児期ストレスとうつ病症状の関係が示唆されている。生後に母子分離をう

けた実験動物が成体期においてさまざまなうつ病行動と不安様行動を示し(29, 30)、老齢期でも不安様行動が増加することが報告されている(31)。

うつ病患者では、HPA 軸の機能亢進が示唆されており、その原因の一つが小児期ストレスであると考えられている。小児期に虐待を受けたうつ病患者または健康者では、ストレス応答としての血中 ACTH 上昇度が虐待を受けなかった者よりも大きい(27)。これは、げっ歯類を用いた母子分離の実験によっても再現されている。その一例として、仔ラットを生後2週間の間、毎日母ラットから3時間隔離すると、成体期におけるストレス応答が上昇した(29)。具体的には、視床下部における CRH 発現の上昇および脳内 CRH 濃度の上昇が見られ、新奇環境や拘束などの様々なストレスに対し、血中 ACTH とグルココルチコイドの濃度上昇が増大したと報告されている(29)。さらに、これらのラットでは、スクロース水の摂取量が減少し、うつ病の症状の一つである無快感状態を呈するようになった(29)。このようなストレスによる HPA 軸の亢進は一定の時間枠でのみにおけると主張されている。例えば、生後3日齢または生後20日齢の仔ラットを24時間以上母ラットと隔離した場合、20日齢の仔ラットと比べ、生後3日齢の仔ラットではストレス応答が上昇した(32)。また、仔に対する子育て行動の頻度によって母ラットを低養育ラットと高養育ラットに分けたところ、低養育ラットの仔では、ストレス応答による血中グルココルチコイドの上昇が大きくなった(33)。近年、小児期ストレスがエピジェネティックな制御により、HPA 軸に直接影響を与える可能性が示唆されている。例えば、マウスを用いた実験において、ACTH の前駆体であるプロオピオメラノコルチン (POMC) の発現が母子分離によって上昇したが、この原因が POMC プロモーターに対するメチル化の低下であることが報告された(34)。以上の結果は、小児期ストレスが HPA 軸の機能に影響を与え、ストレス感受性を上昇させることを示唆する。

HPA 軸の亢進は、海馬による負のフィードバックが減弱することで誘導されると考えられている(7)。前述したように、海馬は多シナプスの投射経路によって PVN 神経細胞からの CRH 分泌を抑制する。さらに、グルココルチコイドの受容体である GR および MR が海馬において強く発現しており HPA 軸に負のフィードバックをかけるが(27)、うつ病患者ではこのシステムが破綻し、HPA 軸の機能亢進がおこる可能性がある。興味深いことに、この HPA 軸の負のフィードバックは、小児期ストレスによる遺伝子のエピジェネティッ

クな変化によって抑制されると考えられている。小児期に虐待を受けた自殺者では、虐待を受けていない事故死者と比較すると、海馬における GR の発現が低下しており、その原因として神経特異的な GR プロモーターのメチル化が上昇していることが発見された(35)。この現象は、実験動物でも確認されている。低養育ラットの仔の海馬では、GR の mRNA 量が低下しており、GR プロモーター領域において、転写因子結合部位の遺伝子配列におけるメチル化の増加が確認された(36)。また、1 日 3 時間の母子分離をおこなったマウスの実験では、オスの仔マウス（一世代目）の海馬 MR の発現が低下した(37)。重要なことに、この仔マウスとナイーブのメスが交配して産まれたマウス（二世代目）においても、海馬 MR 発現の減少が確認された。すなわち、小児期ストレスによるエピジェネティックな変化は次世代にも影響を与えることが示唆された(37)。以上より、小児期ストレスがエピジェネティックな変化により海馬の GR と MR の発現を低下させ、HPA 軸を亢進させること、さらに、この影響は遺伝情報として次の世代に残ることが示唆される。

HPA 軸亢進の原因の他の可能性として、視床下部室傍核を抑制する神経投射の減弱がある。うつ病患者では、視床下部による CRH の放出を抑制する海馬および前頭前皮質の体積減少が報告されており、その原因が神経栄養因子の不足であると考察されている(1, 6)。うつ病患者の死後脳を分析したところ、BDNF 量が減少していることが判明した(38)。また、うつ病モデル動物の海馬歯状回に BDNF を単回投与することにより、抗うつ薬の繰り返し投与と同じレベルまでうつ様行動を改善できたという報告がある(39)。これらを含む一連の知見から、BDNF の減少はうつ病の発症に関与すると推察されているが、その原因の一つとして小児期ストレスが考えられる(40)。ラットを用いた研究において、24 時間の母子分離は、成体期における海馬 BDNF 発現量を減少させた(41)。また、繰り返しの母子分離は海馬 BDNF mRNA 量を一時的に増大させたが、成体期における BDNF 発現量は減少した(42)。近年、小児期ストレスはエピジェネティックな変化によって BDNF の発現を低下させることが報告された。すなわち、前頭前皮質の細胞において、BDNF をコードする遺伝子の転写開始部位のメチル化度合いが上昇しており、メチル化の上昇により転写が阻害されたことが報告されている(43)。

うつ病患者において脳内モノアミン放出量の減少すること、そして、モノアミン枯渇によるうつ様症状の出現が観察されてから、うつ病の原因としてモノアミ

ン仮説が提唱されてきた(6)。実際に、現在用いられている抗うつ薬の大部分は選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)とモノアミン分解阻害薬である。しかし、SSRI が迅速にセロトニン放出を増加させるにもかかわらず、抗うつ作用を発揮するには長期間が必要であることから、セロトニンは間接的に神経栄養因子を増加させるのではないかと考えられた(6)。また、SSRI の慢性投与により BDNF のシグナルが増加することが観察され(44)、BDNF のノックアウトにより SSRI の効果が見られなくなったことから(45)、セロトニンによる BDNF シグナリングの増強がうつ病に対する治療効果をもたらす可能性がある。また、母子分離による小児期ストレスモデルラットでは、成体期の縫線核において、セロトニン自己受容体である 5-HT_{1A} 受容体による負のフィードバック機構が増強されることが示唆される(46)ほか、成体期における社会隔離ストレスによって前頭前皮質のセロトニン電流が著しく低下することが報告されている(47)。以上の知見により、小児期ストレスがセロトニン神経系機能を持続的に変化させ、将来のうつ病発症の一因となる可能性がある。

以上のように、小児期ストレスはストレス応答の中心となる HPA 軸とそれを調節する脳部位に変化を生じさせ、成体期における物理的または精神的ストレスに対する応答を増強させることが示唆される。

うつ病以外にも、小児期ストレスと特定の脳領域の構造および機能変化の研究も数多く存在する。低養育環境の中でも、虐待経験はストレス強度が高く、将来的に知覚変容、幻覚、不自由運動、解離性障害などの症状を引き起こす可能性がある(48)。虐待経験は扁桃体の興奮性上昇を引き起こす(1)が、そのメカニズムの一つとして、扁桃体の神経細胞における GABA_A 受容体の構成変化によるベンゾジアゼピン高親和性受容体の減少がある(49)。このような抑制系神経機能の減弱は扁桃体や海馬における異常放電につながり、てんかんや心的外傷後ストレス障害(PTSD)との関連が示唆されている(1)。一方、小児期における虐待経験は扁桃体の体積減少とも相関を示すが、扁桃体の体積と PTSD の発症の間には相関がなかった。興味深いことに、扁桃体の体積減少と扁桃体の興奮性の間には負の相関があり、体積の減少が PTSD の発症を防ぐ代償メカニズムである可能性がある(1)。扁桃体以外にも、小児期に性的虐待を受けた女性では、海馬の体積減少とともに、境界性人格障害を発症する割合が高いことなどが報告されている(1)。また、小児期ストレスは軸索伸長やミエリン化を阻害し、脳梁の体積減少に関

与することが示唆されているが(1), 脳梁体積の減少は左右脳のコミュニケーションを減少させることで精神疾患の発症に関与する可能性がある。小児期ストレスは認知機能にも影響を与えることが報告されている。生後に母子分離処置をうけた高齢マウスにおいて、海馬神経回路における長期増強が抑制され、海馬依存的な空間記憶が障害された(31)。このように、小児期ストレスは生涯にわたって脳機能に影響を与えられている(31)。

4. おわりに

以上から、胎生期および小児期のストレスがHPA軸や神経発達に影響し、将来の精神疾患の発症率を上昇させることが複数の疫学調査によって示唆され、多くの基礎研究によってそのメカニズムが明らかにされつつある。胎生期ストレスが胎児の脳を変化させるメカニズムはまだ不明な点が多いが、この解明は神経疾患の予防に役立つことは間違いないだろう。統合失調症を一例にとると、母体感染を完全に防げれば、子の統合失調症の発症率が30%減少すると予測されている(25)。また、メカニズム解明と同時に、今後は胎生期および小児期ストレスのcritical periodの発見が、精神疾患の新規治療法への重要な鍵となるだろう。

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Teicher MH, et al. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1071:313-323.
- 2) Koyama R, et al. *Nat Med.* 2012;18:1271-1278.
- 3) Tamura M, et al. *J Neurosci.* 2011;31:11505-11514.
- 4) Markham JA, et al. *Psychopharmacology (Berl).* 2011;214:89-106.
- 5) Kessler RC, et al. *JAMA.* 2003;289:3095-3105.

- 6) Krishnan V, et al. *Nature.* 2008;455:894-902.
- 7) Nestler EJ, et al. *Neuron.* 2002;34:13-25.
- 8) Pang D, et al. *Can J Psychiatry.* 2009;54:565-570.
- 9) Hava G, et al. *Dev Psychobiol.* 2006;48:162-168.
- 10) Bahamoori M, et al. *Schizophr Res.* 2009;107:99-109.
- 11) Rice F, et al. *Acta Psychiatr Scand.* 2007;115:171-183.
- 12) Weinstock M. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32:1073-1086.
- 13) Van den Bergh BR, et al. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33:536-545.
- 14) Wust S, et al. *Psychoneuroendocrinology.* 2005;30:591-598.
- 15) Henry C, et al. *J Neuroendocrinol.* 1994;6:341-345.
- 16) Morley-Fletcher S, et al. *Brain Res.* 2003;989:246-251.
- 17) Oberlander TF, et al. *Epigenetics.* 2008;3:97-106.
- 18) Martinez-Tellez RI, et al. *Synapse.* 2009;63:794-804.
- 19) Michelsen KA, et al. *BMC Neurosci.* 2007;8:107.
- 20) Van den Hove DL, et al. *Neuroscience.* 2006;137:145-155.
- 21) Meyer U, et al. *Schizophr Bull.* 2009;35:959-972.
- 22) Brown AS, et al. *Am J Psychiatry.* 2004;161:889-895.
- 23) Romero E, et al. *Mol Psychiatry.* 2010;15:372-383.
- 24) Patterson PH. *Trends Mol Med.* 2011;17:389-394.
- 25) Atladottir HO, et al. *J Autism Dev Disord.* 2010;40:1423-1430.
- 26) Kessler RC, et al. *Psychol Med.* 1997;27:1101-1119.
- 27) Heim C, et al. *Biol Psychiatry.* 2001;49:1023-1039.
- 28) Agid O, et al. *Mol Psychiatry.* 1999;4:163-172.
- 29) Ladd CO, et al. *Prog Brain Res.* 2000;122:81-103.
- 30) Sousa VC, et al. *Neurobiol Aging.* 2014;35:1680-1685.
- 31) Sachs BD, et al. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;53:69-81.
- 32) van Oers HJ, et al. *Brain Res Dev Brain Res.* 1998;111:245-252.
- 33) Liu D, et al. *Science.* 1997;277:1659-1662.
- 34) Wu Y, et al. *Endocrinology.* 2014;155:1751-1762.
- 35) McGowan PO, et al. *Nat Neurosci.* 2009;12:342-348.
- 36) Weaver IC, et al. *Nat Neurosci.* 2004;7:847-854.
- 37) Gapp K, et al. *Nat Commun.* 2014;5:5466.
- 38) Karege F, et al. *Brain Res Mol Brain Res.* 2005;136:29-37.
- 39) Shirayama Y, et al. *J Neurosci.* 2002;22:3251-3261.
- 40) Cirulli F, et al. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009;33:573-585.
- 41) Roceri M, et al. *Mol Psychiatry.* 2002;7:609-616.
- 42) Roceri M, et al. *Biol Psychiatry.* 2004;55:708-714.
- 43) Roth TL, et al. *Biol Psychiatry.* 2009;65:760-769.
- 44) Duman RS, et al. *Biol Psychiatry.* 2006;59:1116-1127.
- 45) Monteggia LM, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:10827-10832.
- 46) Arborelius L, et al. *Psychopharmacology (Berl).* 2004;176:248-255.
- 47) Goodfellow NM, et al. *J Neurosci.* 2009;29:10094-10103.
- 48) Teicher MH, et al. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1993;5:301-306.
- 49) Caldji C, et al. *Neuropsychopharmacology.* 2000;22:219-229.