

# 齧歯類を用いたストレスレジリエンスの 生物学的メカニズムに関する研究の概観

筑波大学大学院人間総合科学研究科 上野 将玄

筑波大学人間系（心理学域） 一谷 幸男・山田 一夫

Studies on biological mechanism underlying stress-resilience in rodents: A review

Masaharu Ueno (*Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba 305-8577, Japan*),

Yukio Ichitani and Kazuo Yamada (*Faculty of Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba 305-8577, Japan*)

Individuals who have experienced a traumatic event may go on to develop stress-related disorders, such as post-traumatic stress disorder (PTSD). However, exposure to traumatic events by itself is not always sufficient to induce such disorders, as an individual may possess some “resilience” that may prevent the onset of disorders. The term “resilience” refers to an individual’s ability to rebound from severe adversity, functioning to protect and recover from stress-induced maladaptive states for most people. Conversely, individuals with low resilience may be more susceptible to stress. Elucidating the biological mechanisms of resilience can undoubtedly provide novel approaches to the treatment and prevention of stress-related disorders. Recent studies using rodents suggest that behavioral or pharmacological interventions may enhance an individual’s resilience. In this paper, we focus on resilience as a protective factor for stress and review recent studies dealing with the biological mechanisms underlying resilience in rodents.

**Key words:** stress, resilience, vulnerability, individual differences, rodents

## 1. はじめに

レジリエンス (resilience) とは、物理学などの分野で「跳ね返る, 跳ね返す」という意味で使用されてきた用語であるが、精神医学や心理学では、「病気に陥らせる困難な状況において病気の発症を跳ね返す復元力, 回復力」を指し、主にストレスに曝露された人々に対して用いられる。現代においては、ストレスに曝されても精神疾患を発症しない能力、または精神疾患様の症状を呈するがすぐに回復する能力、ストレス環境においていち早く適応する能力、困難な状況で精神的健康を維持する能力など、様々な含意を込めて利用されており、その定

義は研究者によって異なるが、元来この用語は、子どもの成長過程の問題について扱うものであった。

1970年代に行われた初期のレジリエンス研究の多くは、貧困や親による虐待や、精神疾患に罹患している親の下での養育など、養育環境に恵まれない子ども達を対象としていた (Werner, 1993)。これらの研究において、たとえ不利な生活環境やトラウマに曝されても精神病理の発生率が低い子どもの存在が確認され、自尊感情やソーシャルサポート等、子ども達の精神的健康の促進に関係していると考えられる因子が同定された。そして、トラウマや逆境を経験した子ども達が精神病理を呈さず、健康な成人に成長するための戦略を練る上で、レジリエンスの

用語が使用されるようになったのである。

少なくとも、レジリエンスがストレスからの回復に寄与する概念であることは共通認識であるといえるが、そこには、パーソナリティ特性、生物学的要因などにあらわれる防御因子としての寄与と、ストレスの跳ね返し・回復に向けた力動的過程としての寄与が含まれる。研究者によっては、双方を含んだ意味でレジリエンスの用語を使用することもあれば、防御因子をレジリエンシー、力動的過程をレジリエンスと区別した用語で扱うこともある。しかし、力動的過程は防御因子を包括する概念とも言え、パーソナリティ特性、生物学的特性、社会・集団的特性といった多くの防御因子が相互に作用し合う力動的過程こそがレジリエンスと考えることもできる。

最近 DSM-5において、急性ストレス障害 (acute stress disorder; ASD)、心的外傷後ストレス障害 (posttraumatic stress disorder; PTSD)、適応障害などを含んだ、ストレス関連障害 (stress-related disorder) という枠組みが新たに構築された。ASD と PTSD の主な症状としては、過去の苦痛の再体験・フラッシュバック症状、外傷体験と関連する刺激の回避と反応性の麻痺、覚醒亢進が挙げられる。ASD と PTSD の大きな違いは発症のタイミングと症状の持続時間である。ASD はストレス体験から 4 週間以内に発症し、4 週間以内で治まる。対して PTSD はストレス体験から 4 週間以降かつ 3 ヶ月以内に症状が出現する。PTSD 症状は最低でも 1 ヶ月以上持続し、多くは 1 年以上持続する。一方、適応障害はストレス体験から 3 ヶ月以内に発症し、ストレスが終結してから 6 ヶ月以内に症状が治まる。ASD や PTSD を発症する原因は、生命の危機をはじめとする極度のストレスへの暴露であるが、適応障害はより軽度のストレスでも発症しうる。不安や気分の落ち込みなどの精神症状、神経過敏や不眠などの身体症状のいずれか一方または両方が出現する (American Psychiatric Association, 2013)。

このようなストレス関連障害の臨床場面での治療では、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI) などの抗うつ薬とベンゾジアゼピン系などの抗不安薬を用いた薬物療法とともに、認知行動療法や自律訓練法といった心理療法が併用される。しかし、現在用いられている治療薬が効果を発揮しない患者も一定数存在するとされている。この問題を解決するため、発症予防のメカニズムの解明や新規な治療ターゲットの探索を目的とする研究も盛んになされているが、こうした障害に対する決定的な解決策を発見するには至っ

ておらず、さらなる検討が必要である。

ストレスフルな体験がこうした疾患や障害を引き起こすと考えられるが、大規模な災害などを体験した全ての人がそうした状態に陥るわけではない。そしてその背景に、レジリエンスによる適応が関与している。個人の遺伝的素因や心理社会的要因によって、レジリエンスが低い場合や、レジリエンスを超えるような強すぎるストレスに暴露された場合、精神疾患をはじめとする不適応状態を呈することになる。現代でもそうした人々に対する治療的支援は発展途上である。レジリエンスはヒトに元来備わっている能力であり、その向上による治療や予防は、より副作用の少ない自然な適応の促進をもたらすと考えられる。したがって、レジリエンスのメカニズムを解明することは、疾患の予防や治療、あるいはそれを目的とする創薬研究などに大いに役立つと考えられる。

前述したように、レジリエンスは複合的な用語であり、個体内に存在するレジリエンス因子と周囲の環境から提供される因子がある。Haglund, Nestadt, Cooper, Southwick, & Charney (2007) はこれらを心理的レジリエンス因子と呼び、1) 前向きな姿勢 (楽観主義とユーモアのセンス)、2) 積極的な対処様式 (コーピング)、学習可能性、3) 認知の柔軟性、認知的再評価、4) 倫理基準、核となる信念の設定、5) 身体的な運動、6) ソーシャルサポートの 6 つを挙げた。彼らは、こうした因子の根底にある神経生物学的メカニズムをそれぞれ推測しており、報酬機能や情動制御の強化、恐怖学習の急速な消去などが挙げられている。

近年、レジリエンスの生物学的メカニズムの解明を目的として、げっ歯類を用いた精神疾患の動物モデルでの検討がなされている。たとえば、脳由来神経栄養因子 (brain derived neurotrophic factor; BDNF) は海馬歯状回においてストレスからの回復や予防に影響することが報告されている (Taliaz, Loya, Gersner, Haramati, Chen, & Zangen, 2011; Bergström, Jayatissa, Mørk, & Wiborg, 2008)。しかしその一方で、腹側被蓋野 - 側坐核の経路では BDNF の放出増加はうつ様行動の発展に影響し、ストレス反応を発現させるとも言われている (Mahan & Ressler, 2012; Eisch, Bolaños, Wit, Simonak, Pudiak, Barrot, Verhaagen, & Nestler, 2003; Berton, McClung, Dileone, Krishnan, Renthal, Russo, Graham, Tsankova, Bolanos, Rios, Monteggia, Self, & Nestler, 2006)。さらに、遺伝的要因 (遺伝子多型) や環境要因 (マターナルケアや飼育環境) が脳内物質の動態に影響することも知られており、

ある特定の要因がレジリエンスに影響するといっても、その効果は単純ではない。しかし近年の研究で、レジリエンスに関連する脳部位や脳内物質に関する知見は蓄積されてきており、特にげっ歯類を用いた研究では、薬理的操作や行動的訓練によって、動物が生得的にもつレジリエンスを操作できる可能性を示す報告がなされている。そこで本稿では、げっ歯類において、個体内の生物学的防御因子としてのレジリエンスを実験的操作によって変化させることで、その生物学的メカニズムの解明を目指した最近の研究を概観する。

## 2. 先行経験がもたらすレジリエンスの変化

ストレスフルな環境への適応を考えると、個体の先行経験や統制可能性は、個体にとっての環境の深刻さを変化させる。たとえば一般的に統制不可能なストレスは、統制が可能であるストレスと比較して、動物にとってよりストレスフルである。統制不可能なストレス環境におかれた場合、動物がその状況から回避することをあきらめることは“Learned helplessness (学習性無力感)”としてよく知られた現象である (Seligman & Maier, 1967)。しかしその一方で、ラットに統制可能なストレス (車輪をまわすことで電撃が止まる) を事前に経験させることで、7日後の統制不可能なストレスによる回避学習の成績が改善されることが報告されている (Amat, Paul, Zarza, Watkins, & Maier, 2006)。また彼らの研究では、統制可能なストレスへの先行経験時あるいは後の統制不可能なストレスへの暴露時のいずれかで、腹内側前頭皮質 (ventromedial prefrontal cortex; vmPFC) を  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) 受容体アゴニストであるムシモールによって不活性化、あるいはアニソマイシンによって vmPFC でのタンパク質の新規合成を阻害すると、この先行経験の効果は阻害された。これらの結果は、統制不可能なストレスへの暴露時に、ストレスの統制可能性の情報と先行経験の情報を統合する処理過程に vmPFC が関与していることを示唆している。さらに、統制不可能なストレスへの暴露時において、統制可能な先行経験をしていない群では背側縫核セロトニン作動性細胞の強い活性がみられたのに対して、先行経験を受けた群ではそうした活性はみられなかった。したがって、セロトニン神経系もまた、ストレス状況に対する適応を促進するメカニズムに関与している可能性も考えられた。

生体のストレス適応性に関わるストレスの特

性としてもうひとつ特徴的なものに、予測可能性 (predictability) が挙げられる。最近、予測可能なストレスに青年期の時点であらかじめ暴露させておくと、成体期でのレジリエンスが向上する可能性を示した知見が報告された (Suo, Zhao, Si, Liu, Zhu, Chai, Zhang, Feng, Ding, Luo, Shi, Shi, & Lu, 2013)。Suo et al. (2013) は、青年期ラット (28日齢) を28日間毎日5分の拘束ストレスに曝すことで (毎日繰り返されることで、ラットは拘束ストレスを予測できる)、その後成体となったラットにおいてうつ様行動と不安様行動の減少、さらに慢性予測不可能なストレスに対しても抵抗性がみられることを発見した。また同時に、この効果には前頭前皮質 (prefrontal cortex; PFC) におけるシグナル伝達の増加が関与していることも明らかにされた。

さて、ここまでストレスの統制可能性および予測可能性という特性に着目し、先行経験の効果について述べてきたが、先行経験は、個体固有の特性のひとつであるコーピング方略とも相互作用して、後のストレス反応性に影響することが明らかにされている。Bardi, Rhone, Franssen, Hampton, Shea, Hyer, Huber, & Lambert (2012) は、事前の行動訓練と個体が元来有するコーピング方略の相互作用によって、後のストレス環境における行動的・内分泌的反応が変化することを示している。彼らは、ラットを仰向けにして固定する弱い拘束を行い、その状況から逃避しようとする行動回数を計測し、コーピング方略の指標とした。その成績によってラットは、積極的に逃避しようとする能動的コーピング (active coping) 群、逃避行動をあまり示さない受動的コーピング (passive coping) 群、時に逃避を示し、またある時は示さない可変的コーピング (variable coping) 群に群分けされた。その後、床敷で作られた4つの山の上に置かれた報酬を5分以内に取得させる行動訓練 (ラットは自身の努力により報酬を獲得することができるようになる) を4週間実施してから、3日間強制水泳を実施した。結果として、訓練を受けた可変的コーピング群は強制水泳における浮動時間が他のコーピング群よりも有意に長かった。一般的に強制水泳テストにおける無動・浮動反応は、うつ様行動または不適応的な受動的コーピング方略として解釈される (Porsolt, Anton, Blavet, & Jalfre, 1967; Franklin, Saab, & Mansuy, 2012)。一方、Bardi et al. (2012) の研究で用いられた強制水泳テストの長さは比較的短い3分間であり、さらにラットはそれを連続3日間受けたことから、訓練を受けた可変的コーピング群は、水泳課題が短時間で終わるということを学習し、エネルギー

の浪費を防ぐという点で適応的とも言える浮動反応というコーピングを選んだのではないかと解釈された。この解釈は、訓練を受けた可変的コーピング群の cortisol レベルが他の群よりも有意に低く、逆に、ジハイドロエピアンドロステロン (dehydroepiandrosterone; DHEA) レベルが有意に高かったという内分泌反応の結果からも支持された。DHEA は cortisol と同様にストレス反応として放出されるが、グルココルチコイドによる海馬の神経細胞死を低下させ、歯状回の神経新生を促進する作用をもつなど、レジリエンスに関連する可能性を示されている物質である。さらに、可変コーピング群では、海馬 CA1 領域におけるニューロペプチド Y (neuropeptide Y; NPY) 免疫陽性細胞数の増加もみられた。NPY もまた別のレジリエンス関連物質として候補に挙げられている物質であり、その詳細は後述する。

以上の結果を踏まえると、個体のレジリエンスは、先行経験によって変化する可能性が高い。またそのメカニズムは、前頭前皮質のシグナル伝達、背側縫線核のセロトニン系、海馬のニューロペプチド Y など多様な要因によって支えられていると考えられる。

### 3. レジリエンスの生物学的基盤

#### 3.1. AMPA 受容体

前述したように、先行経験による学習は、個体のレジリエンスに影響を及ぼす。このような学習や記憶の形成には、脳内に数多く存在するグルタミン酸受容体である  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) 受容体と N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体が関与していることが知られている。AMPA 受容体は中枢神経のグルタミン酸神経系に多く分布し、通常状態での速い興奮性シナプス伝達を司る。NMDA 受容体は AMPA 受容体と同様の興奮性伝達も担うが、特異的な点として、カルシウムイオン透過性をもつことが挙げられる。この点から、NMDA 受容体の活性化は、神経伝達物質の放出や酵素の活性化、遺伝子発現への影響など、広範囲で長期的な変化をもたらす。また、学習や記憶の生理学的基盤であるとされる長期増強 (Long-Term Potentiation; LTP) には NMDA 受容体の強力な活性化が必要である。

げっ歯類を用いたレジリエンスの行動的指標としてよく用いられるのが、古典的条件づけの一つである恐怖条件づけパラダイムである。一般的な恐怖条件づけでは、音や光、文脈といった条件刺激 (CS)

とフットショックのような無条件刺激 (US) が対提示されることで、動物は条件刺激に対する恐怖反応 (フリージングや驚愕反応の増強など) を獲得する。その後動物が再度 CS に暴露されると、まず恐怖記憶が再活性化され、記憶の再固定が引き起こされると考えられている (Nader, Schafe, & LeDoux, 2000)。しかしそこで US が提示されなければ、恐怖反応は徐々に消失していく。これが恐怖記憶の消去である。すなわち、一度獲得された恐怖反応を減弱させるためには、恐怖記憶の消去の促進または再固定の減弱が必要となる。

これまで多くの研究により、NMDA 受容体アゴニストの D-Cycloserine (DCS) は恐怖条件づけの消去を促進することが報告されてきた (Walker, Ressler, Lu, & Davis, 2002; Ledgerwood, Richardson, & Cranney, 2003; Yamada, Wada, & Sekiguchi, 2011)。しかしながら、DCS が消去促進効果を発揮するのは長期的に恐怖手がかりに暴露させた場合であり、逆に短期間のみ恐怖手がかりに暴露させた場合には、DCS は恐怖記憶の再固定を促進することになり、結果として恐怖反応は増強される (Lee, Milton, & Everitt, 2006)。

そこで最近では、再固定と消去、この2つのプロセスに対して選択的に作用する薬物が検討されてきた。近年、再固定に影響せず、消去のみを選択的に促進させる薬物として、AMPA 受容体のポジティブモデュレーターが提案されてきている。たとえば Yamada et al. (2011) は、AMPA 受容体ポジティブモデュレーターである 4-[2-(phenylsulfonylamino)ethylthio]-2,6-difluorophenoxyacetamide (PEPA) の末梢投与によって、恐怖条件づけの消去学習が促進されることを報告している。このような消去の促進効果は AMPA 受容体アンタゴニストである NBQX の前処置によって抑制されることから (Zushida, Sakurai, Wada, & Sekiguchi, 2007)、AMPA 受容体ポジティブモデュレーターによる消去促進効果は、AMPA 受容体の機能変化によって引き起こされている可能性が高い。

AMPA 受容体がレジリエンスと直接的に関与することを示す明確な証拠は存在しないが、AMPA 受容体ポジティブモデュレーターの末梢投与によってレジリエンスが向上することが示唆されている。Schmidt, Trümbach, Weber, Wagner, Scharf, Liebl, Datson, Namendorf, Gerlach, Kühne, Uhr, Deussing, Wurst, Binder, Holsboer, & Müller (2010) は、まずマウスに7週間、慢性社会的ストレスに暴露させた。このストレスに曝されたマウスは4週間の回復期を経ても不安関連行動や cortisol レベルのペー

スレベルに有意な増加がみられる。しかし、7週間のストレス処置のうち後半4週間毎日 AMPA 受容体ポジティブモデュレーターを皮下投与した場合、ストレス手続きから4週間後の不安関連行動と5週間後のコルチコステロンベースレベルは、有意に低下した。この結果から、AMPA 受容体ポジティブモデュレーターによってストレスからの回復が促進され、ストレス脆弱性が減少したことが指摘されている。

さらに、Schmidt et al. (2010) は160匹のマウスのコルチコステロンベースレベルの高低から、ベースレベルが高い上位20%を脆弱群、低い下位20%をレジリエント群として群分けした。この2群を対象に前述したストレス手続きを実施し、AMPA 受容体ポジティブモデュレーターを投与したところ、脆弱群ではストレス手続きから5週間後のコルチコステロンベースレベルが溶媒群と比較して有意に減少した。この結果は、AMPA 受容体ポジティブモデュレーターの反復投与によって、ストレス脆弱性が改善されたと解釈されている。

また、この2群で海馬 CA1領域と歯状回の AMPA 受容体サブユニットの発現と機能を分析したところ、どちらの領域でも脆弱群はレジリエント群と比較して、GluR1の mRNA 発現が有意に低く、GluR2の mRNA 発現が有意に高かった。GluR1が低発現かつ GluR2が高発現であることは精神障害に関連する可能性も示唆されており (Meador-Woodruff, Hogg, & Smith, 2001)、近年ではうつ病モデルとしても仮定されている (Chourbaji, Vogt, Fumagalli, Sohr, Frasca, Brandwein, Hortnagl, Riva, Sprengel, & Gass, 2008)。よって、ストレス脆弱性およびレジリエンスは、海馬の AMPA 受容体システムの発現変化と関連することが示唆される。

### 3.2. BDNF

海馬では脳由来神経栄養因子 (BDNF) のシグナルを通して、成人の脳でも神経新生が起こる。うつ病患者では海馬の萎縮がみられる一方で、一部の抗うつ薬が BDNF を増加させ、神経新生を促進するなどの報告から、うつ病の脆弱性やレジリエンスの基盤として海馬 BDNF が関与している可能性が示されている。

海馬や歯状回における BDNF とストレス反応系との関連についてはこれまでに多くの検討がなされているが、その中には行動的レジリエンスを媒介するという証拠も存在する。1日2時間の拘束ストレスをラットに反復して暴露させると、海馬と歯状回における BDNF の mRNA 発現が顕著に減少する。

この効果はコルチコステロンのネガティブフィードバックと部分的に関連していることが示唆されている (Smith, Makino, Kvetnansky, & Post, 1995)。Taliz et al. (2011) は、ラットにウイルスベクターを用いて海馬に局在する BDNF を過剰発現またはノックダウンさせ、その後4週間の慢性ストレスに暴露させた場合の行動変容をみている。成体ラットで海馬 BDNF を過剰発現させた場合、統制群でみられるストレスに起因する活動性減少やスクロース選好の減少が予防された。幼若ラットにおける海馬 BDNF ノックダウンは、血中コルチコステロンのベースレベルおよび急性ストレス後レベルを増加させた。注目すべきは、幼若ラットの BDNF ノックダウンによって、慢性ストレスから約3週間経過してもコルチコステロンのベースレベルが上昇したまま維持された、という点である。この結果は海馬 BDNF 発現が慢性ストレスへの適応に重要な役割を果たしている可能性を示唆している。

さらに、げっ歯類におけるスクロース選好の減少は、うつ症状のアンヘドニア (無快楽症) を反映するとされる。Taliz et al. (2011) において慢性ストレス暴露後でもアンヘドニアを示さない個体は、腹側海馬 CA3における BDNF の mRNA レベルが上昇しており、反対に、慢性ストレスによってアンヘドニアを発症させた個体は、血管内皮成長因子 (vascular endothelial growth factor; VEGF) の mRNA レベルが低下していた。VEGF は、神経保護や血管新生に関与する因子であり、神経栄養因子の一種である。

こうした結果から、BDNF がストレスに対する防御的役割をもつことや、神経栄養因子の不足によって海馬機能が障害される可能性が示唆されている (Bergström et al., 2008)。海馬はグルココルチコイド受容体を豊富に有し、視床下部-下垂体-副腎 (hypothalamic-pituitary-adrenal; HPA) 軸へのネガティブフィードバックを担っているため、海馬の障害や機能不全は長期的または過剰なストレス反応につながる一因となる。ストレスによる神経回路の障害において、神経栄養因子がそれを再生・予防する役割を担っているとしたら、神経栄養因子の反応系がレジリエンスシステムの生物学的基盤として機能している可能性も考えられる。

しかし、BDNF が作用する脳部位によっては、レジリエンスに必ずしもポジティブな寄与をもたらすとは限らない。たとえば、音を CS とした恐怖条件づけを受けたマウスでは、CS への再暴露時に扁桃体基底外側核における BDNF レベルが増加する (Mahan & Ressler, 2012)。その際、恐怖に敏感な

マウスほどBDNFの上昇量が多く、ベースラインに回帰するまでに時間がかかる。一方で、こうした敏感個体と比較したとき、レジリエントなマウスはBDNFの上昇量が低く、ベースラインへの回帰も急速に進むことが示されている。

また、腹側被蓋野と側坐核経路におけるBDNFレベルの上昇が、マウスでのうつ様行動の発現と関連することも報告されている。腹側被蓋野内にBDNFを1週間投与した場合、強制水泳テストにおける無動までの潜時が短縮した(Eisch et al., 2003)。同様の現象は、BDNFのノックダウンマウスでも検証されている。一般的にマウスは、社会的敗北ストレスを反復して受けることによって他個体との社会的接触が有意に減少するが、この社会的敗北ストレスの効果は、抗うつ薬の慢性投与だけでなく、腹側被蓋野のBDNFノックダウンによってもみられなくなる(Berton et al., 2006)。これらの結果は、海馬における効果とは逆に、腹側被蓋野においてBDNFがうつ様行動の発展に寄与している可能性を示している。したがって、BDNFレベルの上昇がレジリエンスを向上させると単純に結論づけられるわけではない。このような多様な結果の根底には、恐怖記憶の形成や報酬機能を担う神経回路との複雑な相互作用があると推測される。

### 3.3. NPY

脳内に広範に存在し、比較的一貫してレジリエンスに寄与すると考えられている物質にニューロペプチドYが存在する。NPYは元々、代謝や摂食に関連するペプチドとして発見されたが、近年、抗うつ効果やPTSDモデル動物に対する治療的効果が注目されている。NPYは視床下部、扁桃体、海馬、側坐核、中脳水道周囲灰白質、背側縫線核、青斑核など、中枢神経系に豊富に発現しており、HPA軸や交感神経系をはじめとして、様々な脳機能の調節を担っている。

Gelfo, Bartolo, Tirassa, Croce, Caltagirone, Petrosini, & Angelucci (2011) と Gelfo, Tirassa, Bartolo, Croce, Bernardini, Caltagirone, Petrosini, & Angelucci (2012) は、NPYをラットに腹腔内投与することで、視床下部でのBDNFレベルの減少が起り、強制水泳テストにおける無動時間が減少し、無動状態に至るまでの潜時が延長することを見いだした。この結果は、NPYの末梢投与が抗うつ効果をもたらしたためと解釈できる。しかしながらNPY受容体は末梢神経系にも多数存在することから、末梢投与の場合は、交感神経系への影響を考慮に入れる必要がある。

NPY脳室内投与によって、文脈恐怖条件づけの習得や固定を抑制し、消去を促進させるとした研究によると、NPYの効果は恐怖反応に特異的であり、オープンフィールドや高架式十字迷路における行動には影響しなかった(Lach & Lima, 2013)。また、NPY Y1受容体のアンタゴニストの事前投与によって、NPYの恐怖抑制効果が阻害されたことから、恐怖の抑制に関わる中枢神経系のレジリエンスシステムには、NPYのY1受容体が部分的に関与していることが示唆された。

慢性ストレスからの回復過程における扁桃体とPFCのNPYレベルの変化をみた研究によれば、7日間の慢性ストレスから16時間後と7日後のNPYレベルには、部位によって異なる変化がみられた(McGuire, Larke, Sallee, Herman, & Sah, 2011)。扁桃体では7日後時点のNPYレベルは16時間後の時点よりも減少しており、逆にPFCでは7日後に上昇していた。このことから、扁桃体とPFCではNPYがストレス反応として異なる調節を行なっている可能性が示唆された。また別の研究では、扁桃体基底外側核に5日間連続でNPYを投与した群は、その後約8週間にわたって、拘束ストレス後の社会行動が増加することが示されている(Sajdyk, Johnson, Leitermann, Fitz, Dietrich, Morin, Gehlert, Urban, & Shekhar, 2008)。

ヒトへの応用を考えたとき、中枢にNPYを投与する非侵襲的な投与経路として、鼻腔内投与が挙げられる。ラットにNPYを鼻腔内投与した場合、単回の事前投与で、後の強いストレス(single prolonged stress; SPS)に対するPTSD様症状の発展を予防した研究がある(Senova, Tillingier, Alaluf, Laukova, Keegan, & Sabban, 2013)。SPSの30分前にNPYを投与された動物は、SPSの7日後の強制水泳テストの無動時間が減少していた。また高架式十字迷路テストにおいても、NPY投与群は溶媒群よりも、オープンアームへの進入回数や滞在時間等すべての行動指標において不安様行動の減少がみられた。こうした変化はすべてSPSを受けなかった統制群との差はなかった。また、SPSから14日後の聴覚性驚愕反応は、溶媒群より有意に低くベースレベルと同程度であった。SPS後の血中コレステロンレベルでは、NPY投与群が溶媒群よりも有意に低く、SPSを受けていない統制群と同程度であった。また、海馬グルココルチコイド受容体の発現レベルは、SPS処置された溶媒群で有意に高くなっていたが、NPYを投与された群ではその変化はみられなかった。これらの知見は、強いストレスに暴露された時点でNPYレベルが高いことは、行動的・

内分泌的応答としての PTSD 症状の発展を予防する可能性を示唆している。

さらに Senova et al. (2013) は SPS 直後に NPY を鼻腔内投与した際の変化についても検討している。SPS から 7 日後の強制水泳テストや高架式十字迷路におけるうつ様行動や不安様行動、また 14 日後の聴覚性驚愕反応は事前投与の実験結果とほとんど類似したものであった。加えて、事前投与では差がみられなかった SPS から 7 日後の聴覚性驚愕反応では溶媒群と比較して、NPY 群の驚愕反応が低かった。こうした結果は強度のストレスに暴露された直後の NPY が後の PTSD 症状の発展に対して予防的効果を担っている可能性を示唆している。

また、ストレスレジリエンスの個体差に関して、NPY が寄与するという研究も存在する。Sweis, Veverka, Dhillon, Urban, & Lucas (2013) は、無動ストレスによる記憶成績の低下に対してレジリエントな群では、視床下部背側部と扁桃体内側核の NPY 受容体の密度が高いことを示している。興味深いことに、そうしたレジリエント群でも、ストレスによって誘発される胸腺の退縮、体重増加の阻害、食欲の抑制などがみられることから、認知課題と代謝系、免疫系に及ぼすストレスの効果はそれぞれ独立しており、レジリエンスが領域特異的な特性である可能性を示唆している。

NPY の作用メカニズムのひとつとして、扁桃体基底外側核において、NMDA 受容体が媒介する興奮性シグナルを抑制し、GABA-A 受容体が媒介する抑制性シグナルを増強することで、扁桃体の興奮性を減少させることが知られている (Molosh, Sajdyk, Truitt, Zhu, Oxford, & Shekhar, 2013)。しかし、NPY がレジリエンスに寄与するメカニズムは十分に解明されているとはいえない。前述した Senova et al. (2013) の研究では、ストレス後の青斑核のチロシンヒドロキシラーゼ mRNA の増加に対して NPY が抑制効果を持つことを見いだされている。HPA 軸、扁桃体そして青斑核を中心としたノルアドレナリン神経系などのストレス反応関連部位を中心に、さらなる検討が必要であると考えられる。

#### 4. まとめと展望

本稿では、動物実験においてレジリエンスを変化させよういくつかの要因について論じてきた。レジリエンスを向上させたと主張する研究は少なくないが、根本的な問題点として、動物実験においてどのような変化がレジリエントであるのか、レジリエンスをどう扱うかについては、研究ごとに多様であ

り、統一的な見解が存在しない。動物実験におけるレジリエンスは、ストレスからの回復力 (ストレス反応を呈するがベースレベルへの回帰が有意に早い)、ストレスに対する抵抗力 (ストレスフルな環境で有意なストレス反応を示さない)、またその両者を併せ持つ特性、といったように、異なるニュアンスで用いられる。個々の研究の実施自体に問題がなくても、研究間で異なる用語の使い方をしている現状は、研究結果の応用における潜在的な問題であると言える。

また、レジリエンスを標的とする場合、それは治療の効果と混同される危険性が存在する。単に、うつ病モデルにおけるうつ様行動や PTSD モデルにおける恐怖反応が減少しただけでは、レジリエンスが向上したとは言えない。そうした結果はあくまでも治療的効果であり、レジリエンスの向上を主張する場合は、精神疾患様の症状を呈さない、あるいは通常よりも急速にベースラインへの回帰がみられる、回復後のストレス反応が低下する、などの抵抗性、回復力、回復後の柔軟性といった要素を含んでいる必要がある。

レジリエンスはヒトにおいてパーソナリティ特性などで表現されるように、高い個体差を潜在的に含む概念である。近年になって、ラットにおける恐怖条件づけを用いた恐怖への反応性や回復力の個体差を同定する研究や、慢性ストレスが記憶課題に及ぼす影響の個体差を示す研究などが提案されてきている (Bush, Sotres-Bayon, & LeDoux, 2007; Galatzer-Levy, Bonanno, Bush, & LeDoux, 2013; Sweis et al., 2013)。前述したように、ヒトにおいても大規模な自然災害や犯罪事件などのトラウマに暴露された全ての人々が PTSD などの精神疾患を発症するわけではない。そこには歴然と個体差が存在する。その意味では、全ての個体が特異的な精神疾患様の症状を呈することを前提とした、現在の動物モデルでレジリエンスを標的とすることは、疾患やレジリエンスの重要な側面を見逃している可能性がある。PTSD を発症するかしないか、という個体差は、トラウマ前後における、周囲との社会的な関わりといった個体間の要因と個体内ではたらく生物学的基盤の個体差によって決まるだろう。本稿では主にレジリエンスに関する個体内の生物学的基盤に焦点を当てた。ヒトにみられるレジリエンスの実態を精確に捉えるために、今後は、個体差を同定し分離したうえで、ストレスに強い個体と弱い個体で脳内メカニズムにどのような差があるのか、その差を実験的操作で埋めることで個体の行動的表現型は変化するか、という方向性で研究することが必要であるだ

ろう。

本稿でみてきたように、レジリエンスの根底にあるメカニズムを解明しようという試みがなされているものの、未だその中枢に迫ることは出来ていない。レジリエンスはヒトが元々もつ特性であり、それを増強することは、副作用の少ない自然な回復を促すような、新たな治療の可能性を拓くことになるのではないかと考えられる。うつ病やPTSDに対する治療は飛躍的に進歩してきているものの、それでも現行の治療法に効果を示さない患者は一定数存在する。レジリエンスをターゲットとする研究が、精神疾患に苦しむ人々を救う一助となることを強く期待する。

### 引用文献

- Amat, J., Paul, E., Zarza, C., Watkins, L.R., & Maier, S.F. (2006). Previous experience with behavioral control over stress blocks the behavioral and dorsal raphe nucleus activating effects of later uncontrollable stress: Role of the ventral medial prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience*, *26*, 13264-13272.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-5*. American Psychiatric Association, Washington, D. C.
- Bardi, M., Rhone, A.P., Franssen, C.L., Hampton, J.E., Shea, E.A., Hyer, M.M., Huber, J., & Lambert, K.G. (2012). Behavioral training and predisposed coping strategies interact to influence resilience in male Long-Evans rats: Implications for depression. *Stress*, *15*, 306-317.
- Bergström, A., Jayatissa, M.N., Mørk, A., & Wiborg, O. (2008). Stress sensitivity and resilience in the chronic mild stress rat model of depression: An in situ hybridization study. *Brain Research*, *1196*, 41-52.
- Berton, O., McClung, C.A., Dileone, R.J., Krishnan, V., Renthal, W., Russo, S.J., Graham, D., Tsankova, N.M., Bolanos, C.A., Rios, M., Monteggia, L.M., Self, D.W., & Nestler, E.J. (2006). Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science*, *311*, 864-868.
- Bush, D.E.A., Sotres-Bayon, F., & LeDoux, J.E. (2007). Individual differences in fear: Isolating fear reactivity and fear recovery phenotypes. *Journal of Traumatic Stress*, *20*, 413-422.
- Chourbaji, S., Vogt, M.A., Fumagalli, F., Sohr, R., Frasca, A., Brandwein, C., Hortnagl, H., Riva, M.A., Sprengel, R., & Gass, P. (2008). AMPA receptor subunit 1 (GluR-A) knockout mice model the glutamate hypothesis of depression. *The FASEB Journal*, *22*, 3129-3134.
- Eisch, A.J., Bolaños, C.A., de Wit, J., Simonak R.D., Pudiak, C.M., Barrot, M., Verhaagen, J., & Nestler, E.J. (2003). Brain-derived neurotrophic factor in the ventral midbrain-nucleus accumbens pathway: A role in depression. *Biological Psychiatry*, *54*, 994-1005.
- Franklin, T.B., Saab, B.J., & Mansuy, I.M. (2012). Neural mechanisms of stress resilience and vulnerability. *Neuron*, *75*, 747-761.
- Galatzer-Levy, I.R., Bonanno, G.A., Bush, D.E.A., & LeDoux, J.E. (2013). Heterogeneity in threat extinction learning: Substantive and methodological considerations for identifying individual difference in response to stress. *Frontier in Behavioral Neuroscience*, *7*, 55.
- Gelfo, F., De Bartolo, P., Tirassa, P., Croce, N., Caltagirone, C., Petrosini, L., & Angelucci, F. (2011). Intraperitoneal injection of neuropeptide Y (NPY) alters neurotrophin rat hypothalamic levels: Implications for NPY potential role in stress-related disorders. *Peptides*, *32*, 1320-1323.
- Gelfo, F., Tirassa, P., De Bartolo, P., Croce, N., Bernardini, S., Caltagirone, C., Petrosini, L., & Angelucci, F. (2012). NPY intraperitoneal injections produce antidepressant-like effects and downregulate BDNF in the rat hypothalamus. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, *18*, 487-492.
- Haglund, M.E.M., Nestadt, P.S., Cooper, N.S., Southwick, S.M., & Charney, D.S. (2007). Psychobiological mechanisms of resilience: Relevance to prevention and treatment of stress-related psychopathology. *Development and Psychopathology*, *19*, 889-920.
- Lach, G., & Lima, T.C. (2013). Role of NPY Y1 receptor on acquisition, consolidation and extinction on contextual fear conditioning: Dissociation between anxiety, locomotion and non-emotional memory behavior. *Neurobiology of Learning and Memory*, *103*, 26-33.
- Ledgerwood, L., Richardson, R., & Cranney, J. (2003). Effects of D-cycloserine on extinction of

- conditioned freezing. *Behavioral Neuroscience*, **117**, 341-349.
- Lee, J.L.C., Milton, A.L., & Everitt, B.J. (2006). Reconsolidation and extinction of conditioned fear: inhibition and potentiation. *The Journal of Neuroscience*, **26**, 10051-10056.
- Mahan, A.L., & Ressler, K.J. (2012). Fear conditioning, synaptic plasticity and the amygdala: Implications for posttraumatic stress disorder. *Trends in Neuroscience*, **35**, 24-35.
- McGuire, J.L., Larke, L.E., Sallee, F.R., Herman, J.P., & Sah, R. (2011). Differential regulation of neuropeptide Y in the amygdala and prefrontal cortex during recovery from chronic variable stress. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, **5**, 54.
- Molosh, A.I., Sajdyk, T.J., Truitt, W.A., Zhu, W., Oxford, G.S., & Shekhar, A. (2013). NPY Y1 receptors differentially modulate GABA<sub>A</sub> and NMDA receptors via divergent signal-transduction pathways to reduce excitability of amygdala neurons. *Neuropsychopharmacology*, **38**, 1352-1364.
- Meador-Woodruff, J.H., Hogg, A.J., & Smith, R.E. (2001). Striatal ionotropic glutamate receptor expression in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Brain Research Bulletin*, **55**, 631-640.
- Nader, K., Schafe, G.E., & LeDoux, J.E. (2000). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, **406**, 722-726.
- Sajdyk, T.J., Johnson, P.L., Leitermann, R.J., Fitz, S.D., Dietrich, A., Morin, M., Gehlert, D.R., Urban, J.H., & Shekhar, A. (2008). Neuropeptide Y in the amygdala induces long-term resilience to stress-induced reductions in social responses but not hypothalamic-adrenal-pituitary axis activity or hyperthermia. *The Journal of Neuroscience*, **28**, 893-903.
- Seligman, M.E.P., & Maier, S.F. (1967). Failure to escape traumatic shock. *Journal of Experimental Psychology*, **74**, 1-9.
- Senova, L.I., Tillinger, A., Alaluf, L.G., Laukova, M., Keegan, K., & Sabban, E.L. (2013). Single intranasal neuropeptide Y infusion attenuates development of PTSD-like symptoms to traumatic stress in rats. *Neuroscience*, **236**, 298-312.
- Schmidt, M.V., Trümbach, D., Weber, P., Wagner, K., Scharf, S.H., Liebl, C., Datson, N., Namendorf, C., Gerlach, T., Kühne, C., Uhr, M., Deussing, J. M., Wurst, W., Binder, E.B., Holsboer, F., & Müller, B. (2010). Individual stress vulnerability is predicted by short-term memory and AMPA receptor subunit ratio in the hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, **30**, 16949-16958.
- Smith, M.A., Makino, S., Kvetnansky, R., & Post, R.M. (1995). Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, **15**, 1768-1777.
- Suo, L., Zhao, L., Si, J., Liu, J., Zhu, W., Chai, B., Zhang, Y., Feng, J., Ding, Z., Luo, Y., Shi, H., Shi, J., & Lu, L. (2013). Predictable chronic mild stress in adolescence increases resilience in adulthood. *Neuropsychopharmacology*, **38**, 1387-1400.
- Sweis, B.M., Veverka, K.K., Dhillon, E.S., Urban, J.H., & Lucas, L.R. (2013). Individual differences in the effects of chronic stress on memory: Behavioral and neurochemical correlates of resiliency. *Neuroscience*, **246**, 142-159.
- Taliaz, D., Loya, A., Gersner, R., Haramati, S., Chen, A., & Zangen, A. (2011). Resilience to chronic stress is mediated by hippocampal brain-derived neurotrophic factor. *The Journal of Neuroscience*, **31**, 4475-4483.
- Taylor, S.E., & Stanton, A.L. (2007). Coping resources, coping processes, and mental health. *Annual Review of Clinical Psychology*, **3**, 377-401.
- Walker, D.L., Ressler, K.J., Lu, K.T., & Davis, M. (2002). Facilitation of conditioned fear extinction by systemic administration or intra-amygdala infusions of D-cycloserine as assessed with fear-potentiated startle in rats. *The Journal of Neuroscience*, **22**, 2343-2351.
- Werner, E.E. (1993). Risk, resilience, and recovery: Perspectives from the Kauai longitude study. *Development and Psychopathology*, **5**, 503-515.
- Yamada, D., Wada, K., & Sekiguchi, M. (2011). Facilitating actions of an AMPA receptor potentiator upon extinction of contextually conditioned fear response in stressed mice.

*Neuroscience Letters*, 488, 242-246.  
Zushida, K, Sakurai, M, Wada, K., & Sekiguchi, M.  
(2007). Facilitation of extinction learning for  
contextual fear memory by PEPA: A potentiator

of AMPA receptors. *The Journal of Neuroscience*,  
27, 158-166.

(受稿 3 月 31 日 : 受理 5 月 11 日)