

2020
JUNE
特別号

NewsLetter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

細胞増殖と炎症反応に関与する分泌型ST2は マウスの社会行動を減少させ、うつ様行動を増加させる

自治医科大学総合教育部門自然史学研究室、心理学研究室、生化学講座病態生化学部門の研究グループは、細胞増殖と炎症反応に関与する分泌型ST2を過剰発現させたトランスジェニックマウスを対象に幅広い行動表現型解析を行い、分泌型ST2の過剰発現により、マウスの社会的相互作用が低下し、うつ様行動が増加することを明らかにしました。一連の実験を通じて、精神神経疾患における分泌型ST2の役割を評価するための動物モデルを確立し、気分障害への分泌型ST2の関与を示しました。研究成果はMolecular Brainに掲載されました。

論文：Motoshi Kikuchi[†], Kenkichi Takase^{†*}, Morisada Hayakawa[†], Hiroko Hayakawa, Shin-ichi Tominaga & Tsukasa Ohmori (2020) Altered behavior in mice overexpressing soluble ST2. Molecular Brain, volume 13, Article number: 74

[†]equal contribution, ^{*}corresponding author

[<https://molecularbrain.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13041-020-00606-4>]

Q1. ST2とは？

ST2は富永眞一先生（病態生化学部門 名誉教授）が、線維芽細胞において細胞増殖開始過程で誘導される分泌タンパク質として同定しました。その後、柳澤健先生（現 構造生化学部門 教授）との共同研究で、貫通型の受容体構造をもつST2Lのクローニングに至りました。ST2とST2Lはインターロイキン（IL）-1受容体に類似の構造をもつことから、免疫反応に関与することが予想されましたが、そのリガンドは不明でした。2005年にIL-33がST2Lのリガンドであることが報告され、現在ではST2LがIL-33受容体として種々の免疫応答に関与し、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、乾癬の病態に関与することが明らかになっています。

Q2. 今回の研究をなぜ始めたのですか？

古典的な精神神経免疫学（Psychoneuroimmunology）の研究では、細胞性免疫と液性免疫の両方が気分障害に関連していることが報告されていました。しかし、そのメカニズムはいまだ解明されていない点が多くあります。分泌型ST2は、免疫システムや細胞増殖を制御する重要な分子ですが、一方で、精神神経疾患の患者様で分泌型ST2の血中濃度の上昇が報告されていました。これは分泌型ST2に行動表現型における病態生理学的役割があることを示唆しています。しかし、分泌型ST2と気分障害との関係は、未解析の状態でした。この点を明らかにするために、分泌型ST2を過剰発現させたトランスジェニックマウスを対象に、幅広い行動表現型解析を行いました。

Q3. 今回どのような研究成果が得られたのですか？

分泌型ST2を過剰発現させたマウスでは社会的相互作用の低下が認められました。また、うつ様行動が2つの確立された行動パラダイム（強制水泳試験と尾懸垂試験）で観察されました。一連の実験を通じて、精神神経疾患における分泌型ST2の役割を評価するための動物モデルを確立し、分泌型ST2の気分障害への関与を示しました。

Q4. 今後の研究は？

菊地元史先生（自然史学研究室）が研究代表者を務める研究課題「ST2過剰発現マウスをモデルとした神経免疫連関の解析」が令和2（2020）年度科学研究費助成事業（科学研究費補助金）（基盤研究（C））に採択されました。この研究課題では、ST2過剰発現マウスのうつ様行動が既存の抗うつ薬で改善するのか、また、現在までに報告されているうつ様モデルのマウスでST2の上昇が見られるのかなどを検討していく予定です。

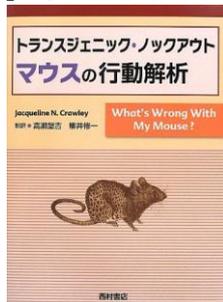
Q5. マウスなどの動物モデルを対象とした研究から精神疾患のメカニズムを明らかにすることができるのですか？

心理学では、これまでヒトのモデルを提供するために動物を研究対象としてきました。研究結果は不安、ストレス、攻撃性、抑鬱、薬物嗜癖、摂食障害、過緊張、アルツハイマー型認知症など、様々な心理学的問題の理解と介入方法開発に重要な役割を果たしてきました。これはマウスやラットの遺伝子、形態、生理、行動がヒトに類似する特長によります。とりわけ、マウスは遺伝子改変技術が確立されており、遺伝子改変動物を用いた研究結果が豊富です。また、マウスの持つ遺伝子の約99%がヒトにおいて相同遺伝子として存在し、さらに近交系が確立されていることから、ヒトの行動異常を検討するモデル動物として特に優れています。このようなマウスやラットの行動研究では、これまで動物心理学分野で開発されてきた行動テストが利用されています。ヒトを対象とした研究では相関関係を示すことは可能ですが、因果関係を示すことは困難です。これを補完する形で動物を対象とした実験は存在します。心理学研究室では、人を対象とした心理アセスメントだけでなく、マウスやラットなどのモデル動物を対象とした行動アセスメントをツールとして、学内外の様々な研究室と共同研究を行っています。マウスやラットの行動アセスメントに興味を持たれた先生がおられましたら、下記の書籍をご参照ください。また、遺伝改変動物を現在保有していて行動アセスメントに興味を持たれた先生や、マウスやラットの行動への薬理作用をご検討の先生がおられましたら、ぜひ共同研究のご連絡をいただけたらと思います。

【連絡先】心理学研究室 高瀬堅吉

e-mail : kenkichi.takase@jichi.ac.jp HP : <http://www.jichi.ac.jp/psychology/index.html>

【マウス・ラットの行動アセスメントを紹介した書籍】



トランスジェニック・ノックアウトマウスの行動解析
高瀬堅吉、柳井修一（編集）
西村書店 ISBN:4890134271



ラットの行動解析ハンドブック
高瀬堅吉、柳井修一、山口哲生（編集）
西村書店 ISBN:4890134565

【マウス・ラットの行動アセスメントに関する主な共同研究実績】 *corresponding author

- Niikura R, Miyazaki T, Yonezaki K, Uchimoto K, Takase K*, Goto*. Exploratory analyses of postanesthetic effects of desflurane using behavioral test battery of mice. Behavioral Pharmacology. 2020. in press.
- Tada H, Miyazaki T, Takemoto K, Takase K, Jitsuki S, Nakajima W, Koide M, Yamamoto N, Komiya K, Suyama K, Sano A, Taguchi A, Takahashi T. Neonatal isolation augments social dominance by altering actin dynamics in the medial prefrontal cortex. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2016. 113(45):E7097-E7105.
- Nakamura H, Yamashita N, Kimura A, Kimura Y, Hirano H, Makihara H, Kawamoto Y, Jitsuki-Takahashi A, Yonezaki K, Takase K, Miyazaki T, Nakamura F, Tanaka F, Goshima Y. Comprehensive behavioral study and proteomic analyses of CRMP2-deficient mice. Genes to cells : devoted to molecular & cellular mechanisms. 2016. 21(10):1059-1079.
- Takase K*, Tsuneoka Y, Oda S, Kuroda M, Funato H*. High-fat diet feeding alters olfactory-, social-, and reward-related behaviors of mice independent of obesity. Obesity (Silver Spring, Md.). 2016. 24(4):886-894.
- Yonezaki K, Uchimoto K, Miyazaki T, Asakura A, Kobayashi K, Takase K*, Goto T*. Postanesthetic effects of isoflurane on behavioral phenotypes of adult male C57BL/6J mice. PLoS one. 2015. 10(3):e0122118.

【発行】

自治医科大学大学院医学研究科広報委員会
自治医科大学地域医療オープン・ラボ