

## [最近のトピックス]

## 脳機能発達の臨界期からみた情動行動と海馬シナプス応答との関連性

小関 裕代

Hiroyo KOSEKI

Division of Dental Anesthesiology, Department of Human Biology and Pathophysiology, Health Sciences University of Hokkaido

1970年代までは新生児～乳幼児は痛みの受容が未発達と思われ、麻酔管理の困難性もあり、小児における浅麻酔が正当化された歴史がある。しかしながら、ストレスに応答する脳内システムは生後発達の過程で形成されることが近年解明されてきており、脳機能発達時期における過度のストレス曝露が情動神経回路網の形成異常を引き起こし、成長後のストレス関連精神疾患の誘因となることが推察されている。実際、小児における浅麻酔はストレス反応の抑制が不十分であり、さらに術後に心的外傷反応を惹起するとの報告がある。

ラットにおいて海馬のシナプス可塑性あるいは長期増強 (LTP) 現象は、記憶、学習の電気生理学的基盤と考えられており、情動神経回路の一部を形成している。LTPは様々なストレスによって抑制されることが報告されているが、情動行動観察下に海馬シナプス応答をリアルタイムで検討した報告は少ない。そこで、脳発達の臨界期におけるストレスが情動神経回路の発達に影響を与えるとの仮説に基づき、情動ストレスによる海馬シナプス伝達効率の変化を行動解析と同時に覚醒下で捉えることを試みた。さらに、ストレス応答機構に重要な役割を担っているセロトニン (5-HT) 神経調節機構に焦点を当て、脳発達からみた海馬シナプス応答に対する5-HT<sub>1A</sub>受容体の機能的役割を薬理的に追究した。

生後2週齢あるいは3週齢の雄性ラットを用い (2w群, 3w群), 幼若期ストレスとして電撃ショック (foot shock: FS) をFS箱を用いて1日1回, 5日間負荷した。10-12週齢に成長後, 記憶に基づいた条件恐怖ストレスであるContextual fear conditioning (CFC) 試験により行動解析を行った。同時に無麻酔無拘束下で, Schaffer側枝に電気刺激を与えて海馬CA1領域に誘発される集合電位を経時的に測定した。その結果FS負荷24時間後, FS箱に再曝露してCFC試験を行ったところ, ラットの不安の指標である“すくみ行動 (freezing)”は, コントロール群および3w群と比べ2w群で有意に減少した

(Fig. 1A)。また, CFC中にコントロール群および3w群では集合電位の減少がみられたが, 2w群では認められなかった (Fig. 1B)。さらに, コントロール群および3w群では5-HT<sub>1A</sub>受容体作動薬tandospirone (5 mg/kg, i.p.) 前処置によりLTP形成が抑制されたが, 2w群ではtandospironeによるLTP抑制が認められず, LTPが形成された (Fig. 2)。以上より, 生後2週齢時にストレスを負荷すると, 5-HT<sub>1A</sub>受容体の機能変化を引き起こし, CFCにおける不安水準の低下ならびに海馬シナプス反応の減弱が生じることが示された。

本研究の結果から, ヒトにおいても乳幼児期の過剰なストレスはその後の情動神経回路の発達を阻害する可能性があると考えている。小児の健全な情動発育のためにも, 歯科治療を含む外科的処置時には適切な鎮静・鎮痛や麻酔管理を行い, 過剰なストレスから児を守ることが重要である。

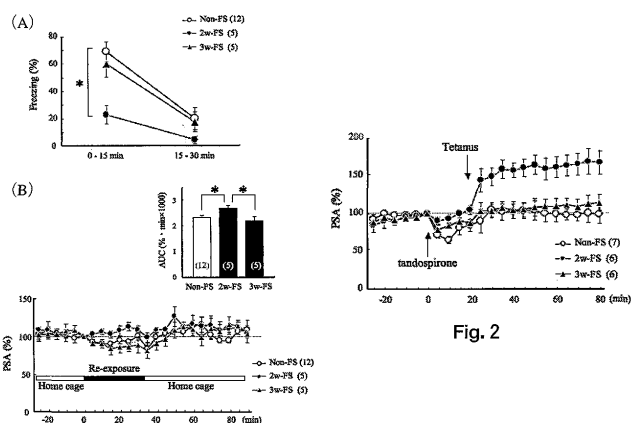


Fig. 1

Fig. 2

## 参考文献

小関裕代, 松本真知子, 山口拓, 泉剛, 吉岡充弘, 福島和昭: 脳機能発達の臨界期からみた情動行動と海馬シナプス応答との関連性—幼若期ストレス負荷ラットを用いた電気生理ならびに行動解析—. 日本神経精神薬理学雑誌 27, 8-15, 2007.