助成番号　210813	５－２

研 究 成 果 報 告 書

研究テーマ（和文）	慢性ストレスによる脳機能変化の個体差を担う神経基盤の解明		
研究テーマ（英文）	Elucidation of the neural basis underlying individual differences in brain dysfunction caused by chronic stress		
研究期間	2021年 ～ 2022年	研究機関名　神戸大学	
研究代表者	氏名（漢字）	篠原　亮太	
	氏名（カタカナ）	シノハラ　リョウタ	
	氏名（英文）	Ryota Shinohara	
	所属機関・職名	神戸大学大学院医学研究科薬理学分野・講師	
共同研究者（１名をこえる場合は、別紙追加用紙へ）	氏名（漢字）		
	氏名（カタカナ）		
	氏名（英文）		
	所属機関・職名		

概要　（600 字～800 字程度にまとめてください。）

社会や環境から受けるストレスは持続的な認知・情動変容を引き起こし、うつ病など精神疾患の発症や再発を促進する。我々はマウスの慢性社会ストレスを用いて、慢性社会ストレスによりうつ様行動が誘導されたマウスでのみ、内側前頭前皮質の錐体細胞の樹状突起が退縮すること、急性社会ストレスが内側前頭前皮質で錐体細胞の樹状突起増生を誘導しつつ、うつ様行動を抑制することを示してきた。しかし、社会ストレスによる内側前頭前皮質の錐体細胞の樹状突起リモデリングがうつ様行動に関連する神経回路に与える影響は不明である。本研究では G 欠損型狂犬病ウイルスベクターを用いた逆行性単シナプス標識により、慢性社会ストレスにより解剖学的に変化する内側前頭前皮質への神経投射の同定を行った。慢性社会ストレスを受けた成体オスマウスでは、社会忌避行動、報酬探索行動の減少、認知機能の低下といった複数の行動変化が観察された。これらのマウスの片側の内側前頭前皮質に赤色蛍光タンパク質を発現する逆行性感染 G 欠損型狂犬病ウイルスベクターを注入し、内側前頭前皮質に直接入力する神経細胞を可視化した。赤色蛍光タンパク質を発現する細胞は 150 以上の脳領域で確認されたが、慢性社会ストレスを受けたマウスでは、海馬から内側前頭前皮質への投射が減少する一方、眼窩前頭皮質から内側前頭前皮質への投射は増加していた。以上の結果は、慢性社会ストレスにより特定の脳領域からの内側前頭前皮質への神経投射が解剖学的に変化させ、認知・情動変容を誘導することを示唆している。今後は慢性社会ストレスによる海馬や眼窩前頭皮質から内側前頭前皮質への投射の神経活動や認知・情動変容への関与を調べ、慢性ストレスによる神経回路変容の意義を明らかにする。

発表文献 （この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）

雑誌	論文課題	Prefrontal contributions to mental resilience: Lessons from rodent studies of stress and antidepressant actions				
	著者名	Ryota Shinohara, Tomoyuki Furuyashiki	雑誌名	Neuroscience Research		
	ページ	～	発行年	2 0 2 2	巻号	Online ahead of print
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ﾍﾟｰｼﾞ	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ﾍﾟｰｼﾞ	

英文抄録 （100 語～200 語程度にまとめてください。）

Stress caused by aversive and psychological stimuli induces sustained emotional and cognitive abnormalities and precipitates the onset and relapse of symptoms in psychiatric illnesses, such as depression. We have demonstrated that chronic social stress causes dendritic atrophy of pyramidal neurons in the medial prefrontal cortex (mPFC) only in mice susceptible to chronic social stress, whereas acute social stress leads to dendritic growth of these neurons concomitant with suppression of behavioral changes. However, it remains unknown how stress-induced dendritic remodeling of mPFC pyramidal neurons affects neural circuits associated with depressive behaviors. Here we utilized monosynaptic retrograde tracing with a G-deficient rabies viral vector to identify neural projections to the mPFC that can be anatomically altered by chronic social stress. Chronic social stress induced multiple behavioral changes, such as social avoidance, reduced reward-seeking behavior, and impaired recognition memory. After the chronic social stress, a G-deficient rabies viral vector encoding a red fluorescent protein (RFP) was unilaterally infused into the mPFC to visualize neurons that directly input to the mPFC. Among 150 brain regions where RFP-positive cells were observed in mice with or without chronic social stress, some regions, such as the hippocampus and orbitofrontal cortex, showed a decrease or increase, respectively, in RFP-positive cells in mice subjected to chronic social stress. This finding suggests that chronic social stress anatomically alters neural projections to the mPFC, leading to sustained behavioral changes.