

育児の社会的背景と医学的課題

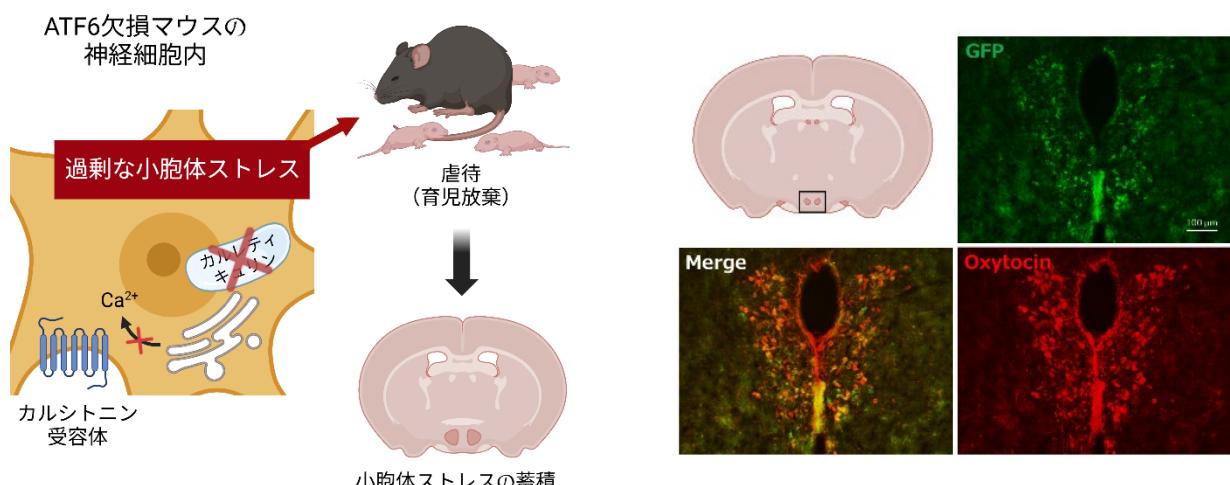
近年、児童虐待の報告件数は急増しており、令和5年には22万5千件を超えるました。虐待による精神的・身体的被害は、子どもの健全な発達に深刻な影響を及ぼします。にもかかわらず、「なぜ虐待が起こるのか」、「脳内に虐待を引き起こす特異な神経メカニズムがあるのか」といった根本的な問いには、いまだ明確な答えがありません。本研究では、こうした問いに神経科学の視点から迫り、**虐待の予防・治療に資する新たな基盤の構築**を目指しています。

養育行動を支える神経回路

哺乳類における養育行動は、視床下部の内側視索前野を中心とした神経回路によって制御されています。特に、カルシトニン受容体を発現する神経細胞群は、母性行動の発現に重要な役割を果たすようです。この受容体の活性は、細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇を介して神経細胞の恒常性維持に寄与しますが、その調整にはカルレティキュリンという小胞体内的タンパク質が関与しています。私たちは、小胞体ストレス応答因子の1つである ATF6 がカルレティキュリンの発現に影響を与えることを報告しており (Nguyen et al., *Sci Rep.*, 2021)、これが養育行動の神経基盤にどのような影響を及ぼすか検証しています。

小胞体ストレス応答と ATF6

小胞体ストレスとは、異常タンパク質の蓄積などで細胞内恒常性が乱れた際に活性化する防御機構です。哺乳類では、PERK、IRE1、ATF6 の3つの経路がこの応答を担っています (Mori, *J Biochem.*, 2009)。私たちは、ATF6 を欠損したマウスにおいて、前頭前野や視床下部でコルチコトロピン放出ホルモンが増加し、不安様行動や多動が生じることを報告してきました (Tanaka et al., *Neurochem Res.*, 2023)。さらに、ATF6 の欠損が視床下部のオキシトシン神経内における小胞体ストレスの蓄積を引き起こすことも明らかにしています。



ATF6 欠損と虐待行動

ATF6 欠損マウスでは、育児放棄を中心とした虐待行動が顕著に観察されました。これにより、**神経細胞内の恒常性破綻が虐待行動の誘因となる可能性**が示されました。この仮説に基づき、私たちは虐待モデル動物を用いて、虐待行動の背景にある神経メカニズムの解明を進めています。

現在の取り組みと今後の展望

本研究では、小胞体ストレスに着目することで、細胞内の恒常性の破綻が神経機能や行動に与える影響を分子・細胞レベルで解析しています。将来的には、**虐待リスクの予測に有用なバイオマーカーの同定**や、**科学的根拠に基づく治療法の開発**を目指しています。心理社会的アプローチだけでは対応が難しかった虐待の予測・治療に対し、神経細胞内の恒常性という新たな視点から挑むことで、より包括的な支援の実現に貢献したいと考えています。



本研究に支援いただいた研究費

- 2024-2027年：日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤研究(B), 24K02694
- 2023-2026年：熊本保健科学大学 (2023年度 教育研究プログラム・拠点研究プロジェクト(A))
- 2014-2015年：公益財団法人 阪本精神疾患研究財団 (精神疾患に関する医学研究助成)

本研究の共同研究者

- ・堀 修 教授（金沢大学大学院 医薬保健学総合研究科 神経解剖学、医学系長）
- ・宝田 美佳 准教授（金沢大学大学院 医薬保健学総合研究科 神経解剖学）
- ・岩脇 隆夫 教授（金沢医科大学 総合医学研究所 細胞医学研究分野）
- ・赤井 良子 助手（金沢医科大学 総合医学研究所 細胞医学研究分野）
- ・森 和俊 特別教授（京都大学 高等研究院）
- ・親泊 政一 教授（徳島大学 先端酵素学研究所 生体機能学分野）
- ・加藤 伸郎 名誉教授（金沢医科大学 医学部 生理学 I）
- ・古山 貴文 講師（金沢医科大学 医学部 生理学 I）
- ・宮本 雄太 助教（熊本大学大学院 生命科学研究部 形態構築学）
- ・浦 大樹 講師（金沢医科大学 総合医学研究所 ゲノム疾患研究分野）
- ・竹屋 元裕 教授（熊本保健科学大学 保健科学部 医学検査学科、理事長・学長）
- ・川口 辰哉 教授（熊本保健科学大学 保健科学部 医学検査学科、副学長）
- ・田中 聰 教授（熊本保健科学大学 保健科学部 リハビリテーション学科、学科長）
- ・米田 直矢 さん（熊本保健科学大学大学院 保健科学研究科 リハビリテーション領域、院生）

本研究の成果

- ・Fan Q, Takarada-Iemata M, Tanaka T, Okitani N, Yan RR, Tamatani T, Ishii H, Hattori T, Kidoya H, Kubota Y, Iwawaki T, Hori O. Endothelial IRE1 signaling maintains blood-brain barrier integrity and limits neuroinflammation after traumatic brain injury. *Cell Death Dis.* 2026.
- ・Tanaka T, Nguyen DT, Kwankaew N, Sumizono M, Shinoda R, Ishii H, Takarada-Iemata M, Hattori T, Oyadomari S, Kato N, Mori K, Hori O. ATF6 β deficiency elicits anxiety-like behavior and hyperactivity under stress conditions. *Neurochem Res.* 48: 2175–2186, 2023.
- ・Nguyen DT, Le TM, Hattori T, Takarada-Iemata M, Ishii H, Roboon J, Tamatani T, Kannon T, Hosomichi K, Tajima A, Taniuchi S, Miyake M, Oyadomari S, Tanaka T, Kato N, Saito S, Mori K, Hori O. The ATF6 β -calreticulin axis promotes neuronal survival under endoplasmic reticulum stress and excitotoxicity. *Sci Rep.* 11: 13086, 2021.
- ・Tanaka T. Role of the amygdala and MARCKSL1 in anxiety disorders. *Struct Funct.* 20: 2–9, 2021.
- ・Tanaka T, Shimizu S, Ueno M, Fujihara Y, Ikawa M, Miyata S. MARCKSL1 regulates spine formation in the amygdala and controls the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and anxiety-like behaviors. *EBioMed.* 30: 62–73, 2018.