

老化によるストレスレジリエンスの破綻に対する大豆イソフラボンの効果

藤川 理沙子・神野 尚三*

九州大学大学院医学研究院生体制御学講座神経解剖学分野

Improvement of Stress Resilience via Promotion of Oligodendrogenesis by Genistein in Aged Mice

Risako FUJIKAWA and Shozo JINNO*

Department of Anatomy and Neuroscience, Graduate School of Medical Sciences,
Kyushu University, Fukuoka 812-8582

ABSTRACT

Depressive disorders are more frequent in older people than in young people and resilience to psychological stress may play a critical role in the pathophysiology of depression. In this study, we examined the potential effects of the soy isoflavone genistein on the aging-related changes in stress resilience. First, in the elevated plus maze test, we found that exposure to restraint stress (6 h/day, 3 times/week) for 21 days increased the time spent in the closed arms in middle-aged mice but not in young adult mice. We next tested the alterations in depression-related behaviors and oligodendrogenesis by genistein treatment (30 mg/kg) for 16 days in middle-aged mice. The time spent in the closed arms in the elevated plus maze test was shorter in genistein-treated stressed mice than in vehicle-treated stressed mice. We then examined the spatial densities of oligodendrocyte precursor cells and oligodendrocytes in the hippocampus of middle-aged mice. The densities of these cells were decreased by exposure to restraint stress, whereas they were increased by genistein treatment. In addition, the voxel densities of synaptic boutons on oligodendrocyte precursor cells were decreased by exposure to restraint stress, whereas they were increased by genistein treatment. These findings indicate that genistein may improve the stress resilience of middle-aged mice, which may be associated with the promotion of oligodendrogenesis in the hippocampus. *Soy Protein Research, Japan* **24**, 38-48, 2021.

Key words : stress resilience, aging, depression, hippocampus, oligodendrocyte

*〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1

COVID-19のパンデミックが続く現代社会では前例のない行動制限が行われており、多くの人々が様々なストレスに曝されている。最新の報告では、COVID-19のパンデミックでうつ病患者が増加していることが示されている¹⁾。一方、先行研究では、うつ病の発症率や自殺率は若年者よりも中高年者の方が高いことが示されている。動物実験においても、慢性ストレス暴露によるうつ様行動は、加齢によって増加することが報告されているが²⁾、その機序は不明な点が多い。かつて、うつ病の研究は病因論的な視点に基づき、ストレスに対する脆弱性に関する研究が主流であった。しかし近年、ストレスに対するレジリエンス（抵抗性と回復力）の視点からうつ病の発症と回復のプロセスにアプローチする研究が急速に広まりつつあり³⁾、ストレスレジリエンスの加齢変化についても研究が始まっている。

本研究で我々は、ストレスレジリエンスの生物学的基盤として、ミエリン形成に関わるオリゴデンドロサイト新生の障害に着目した。先行研究では、慢性ストレスに暴露したマウスの前頭皮質では、オリゴデンドロサイト前駆細胞の分裂と分化が抑制されることや⁴⁾、社会的敗北ストレスに暴露したマウスの前頭皮質では、ミエリン形成が低下していること⁵⁾、薬理遺伝学的手法を用いてマウスの前頭皮質のミエリン形成を促進すると、うつ様行動が減少すること⁶⁾などについての報告がある。臨床研究においても、うつ病患者の死後脳ではオリゴデンドロサイトの数が減少していることや⁷⁾、うつ病患者のMRI画像では白質の統合性が低下していること⁸⁾などが報告されている。ミエリンはニューロンネットワークの活動に必須の分子であり、オリゴデンドロサイト新生の障害はミエリン形成の低下を介し、ストレスレジリエンスの破綻に関わっていることが考えられる。

我々は近年、植物由来エストロゲン類縁体の脳への作用を明らかにするため、精神・神経疾患のモデルマウスにおける大豆イソフラボンの有用性の基礎研究に取り組んでいる。これまでに、加齢マウスにおける成体海馬神経新生の低下に対してダイゼインが促進作用を有することや⁹⁾、多発性硬化症モデルマウス海馬のミエリン脱落をゲニステインが抑制すること¹⁰⁾などを報告してきた。これらの結果から、オリゴデンドロサイト新生の障害はストレスレジリエンスの加齢変化の分子基盤であり、大豆イソフラボンがそれに対して何らかの有用性を示す可能性が示唆される。

今回我々は、ストレスレジリエンスの加齢変化に対するゲニステインの効果とその作用基盤を明らかにす

るため、海馬のオリゴデンドロサイト新生に着目した研究に取り組んだ。実験では、行動制限によるストレス関連障害の動物モデルとして、慢性拘束ストレスに暴露したマウスを作出し、ストレスレジリエンスの加齢変化、ゲニステインによるストレスレジリエンスの回復とオリゴデンドロサイト新生の連関などについて集学的に検討した。

方 法

実験動物

計28頭のC57BL/6J系統の成獣オスマウスを使用した。全ての実験において、AIN-93Gの大豆油をコーン油に置換し、大豆成分を含有しない餌による飼育を行った。ストレス負荷8日目から16日間、ゲニステイン投与群にはリン酸緩衝液に懸濁したゲニステイン (30 mg/kg; 東京化成工業) を、溶媒投与群にはリン酸緩衝液をそれぞれ腹腔内投与した。各動物実験のプロトコルは九州大学動物実験委員会の承認を得ている。

行動解析

先端に呼吸用の穴を開けた50 mLのポリプロピレン製コニカルチューブに閉じ込める慢性拘束ストレス (1日6時間, 1週間に3回) を21日間与えたマウスをストレス群、ストレスを与えないマウスをコントロール群とした。若齢マウス (実験開始時8週齢) と加齢マウス (実験開始時40週齢) のストレスレジリエンスを比較するため、若齢マウス/コントロール群 (3頭)、若齢マウス/ストレス群 (3頭)、加齢マウス/コントロール群 (3頭)、加齢マウス/ストレス群 (3頭) の計4群を作出した。加齢マウスを用いて16日間のゲニステイン投与を行う実験では、溶媒投与群 (6頭)、ストレス/溶媒投与群 (5頭)、ストレス/ゲニステイン投与群 (5頭) の計3群を作出した。ゲニステイン (もしくは溶媒) の投与は、ストレス負荷日はストレス負荷直後に、行動実験日は実験開始の1時間前に行った。最終ストレス暴露の翌日から順に、高架式十字迷路試験 (22日目) による不安関連行動の評価、オープンフィールド試験 (23日目) による不安関連行動と自発運動の評価、強制水泳試験 (24日目) によるうつ様行動の評価を行い、25日目に灌流固定した。

免疫染色

ベントバルビタールによる深麻酔下に、0.05%グルタルアルデヒド含有4%パラホルムアルデヒド・リ

ン酸緩衝液（1頭あたり30 mL）による灌流固定を行い、マウスの脳を摘出した。ビブラトームを使用して50 μ m厚の冠状断脳切片を作製し、以下の一次抗体に適切な蛍光色素標識二次抗体を組み合わせて免疫染色を行った。

- 1) ウサギポリクローナル抗platelet-derived growth factor receptor α (PDGFR α)抗体 (1:5,000, Santa Cruz Biotechnology)
- 2) ヤギポリクローナル抗Oligodendrocyte transcription factor 2 (Olig2)抗体 (1:5,000, R&D systems)
- 3) マウスモノクローナル抗bassoon抗体 (1:5,000, Enzo Life Science)

オブティカルダイセクター解析

灌流固定を行ったマウスの脳から計45枚の切片（一頭あたり3切片）を選択し、海馬のPDGFR α 陽性/Olig2陽性オリゴデンドロサイト前駆細胞とPDGFR α 陰性/Olig2陽性オリゴデンドロサイトの免疫染色を行った。中等倍の対物レンズ（ $\times 20$, NA 0.75）を装着したセクション顕微鏡（Apotome.2, Carl Zeiss）を用いて、海馬のCA1領域を撮影した。画像解析にはImageJ1.46（NIH）を使用し、オブティカルダイセクター法に基づき、オリゴデンドロサイト前駆細胞とオリゴデンドロサイトの空間分布密度の定量を行った。

シナプスコンタクト解析

計45枚の海馬切片（一頭あたり3切片）を選択し、bassoon陽性シナプス終末とPDGFR α 陽性オリゴデンドロサイト前駆細胞の免疫染色を行った。高倍の対物レンズ（ $\times 63$, NA 1.4）を装着したセクション顕微鏡（Apotome.2）を用いて、海馬のCA1領域を撮影した。画像解析にはFijiを使用し、判別分析に基づく適応的二値化処理（Otsu法）、3次元メディアンフィルター処理と画像間演算を行い、オリゴデンドロサイト前駆細胞の突起とシナプス終末とのコンタクト領域を抽出し、定量的に解析した。

統計解析と画像処理

統計解析にはKaleidagraph 4.5（HULINKS Inc.）を使用し、one-way ANOVAによる P 値が 0.05 未満の場合に有意差ありとした。画像処理にはAffinity Photo（Serif Europe）を使用した。

結 果

加齢に伴う慢性拘束ストレスに対する抵抗性の低下

マウスを慢性拘束ストレスに暴露し（21日間）、ストレス暴露が終わった翌日以降、行動学的評価を行った（Fig. 1A）。予備実験によって慢性拘束ストレスの強度を検討し、高架式十字迷路試験において、若齢マウスでは行動学的な変化がなく、加齢マウスのみにclosed armの滞在時間が延長することを見出した（1日6時間、週3回）（Fig. 1B）。またこの条件では、open armの滞在時間がストレスに暴露した加齢マウスで短縮していた。これらの結果から、不安関連行動がストレスによって加齢マウスで増加していることが示唆された（Fig. 1C）。一方で、オープンフィールド試験におけるouter zoneの滞在時間（Fig. 1D）とcenter zoneの滞在時間（Fig. 1E）、自発運動量（Fig. 1F）には、加齢による変化、ストレス暴露による変化のいずれも認められなかった。強制水泳試験における無動時間についても、加齢による変化、ストレス暴露による変化のどちらも認められなかった（Fig. 1G）。これらの結果から、加齢マウスは若齢マウスに比べて、慢性拘束ストレスに対するレジリエンスが低いことが示された。

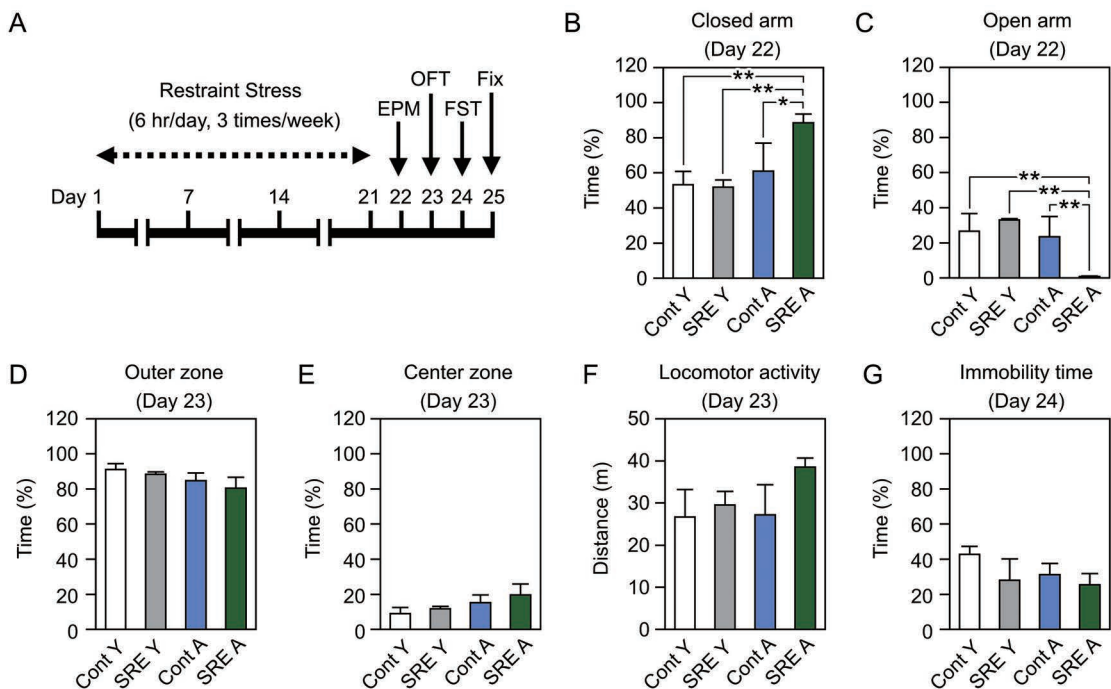


Fig. 1. Anxiety- and depression-related behaviors in young adult mice and middle-aged mice exposed to chronic restraint stress. (A) The time schedule of exposure to restraint stress and behavioral testing: elevated plus maze (EPM) test on day 22, open field test (OFT) on day 23, and forced swim test (FST) on day 24. All mice were perfusion fixed on day 25 (Fix). (B, C) The percentage of time spent in the closed arm (B) and open arm (C) in the EPM test. Mice were divided into four groups: young adult controls (Cont Y), young adult stressed (SRE Y), middle-aged controls (Cont A), and middle-aged stressed (SRE A). (D, E) The percentage of time spent in the outer zone (D) and center zone (E) in the OFT. (F) The distance traveled in the OFT. (G) The immobility time in the FST. Data, represented as mean $\pm$ standard deviation, were analyzed by one-way ANOVA with *post hoc* Tukey's honestly significant difference test ($n = 3$ mice per group). Statistical significance: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

ゲニステインによるストレスレジリエンスの回復

前記の実験で、慢性拘束ストレスに対する抵抗性が加齢マウスで低下することが示されたため、以下ではストレスに暴露した加齢マウスに大豆イソフラボンであるゲニステインを投与し（16日間）、行動学的な評価を行った（Fig. 2A）。高架式十字迷路試験では、ストレス暴露によってclosed armの滞在時間が延長し（Fig. 2B）、open armの滞在時間が短縮したが（Fig.

2C）、ゲニステイン投与によってこれらの変化は消失した。オープンフィールド試験（Fig. 2D-F）と強制水泳試験（Fig. 2G）では、ストレス暴露とゲニステイン投与による変化は認められなかった。これから、ゲニステインは慢性的な拘束によるストレスを緩和し、加齢マウスのストレスレジリエンスを回復させる可能性が示唆された。

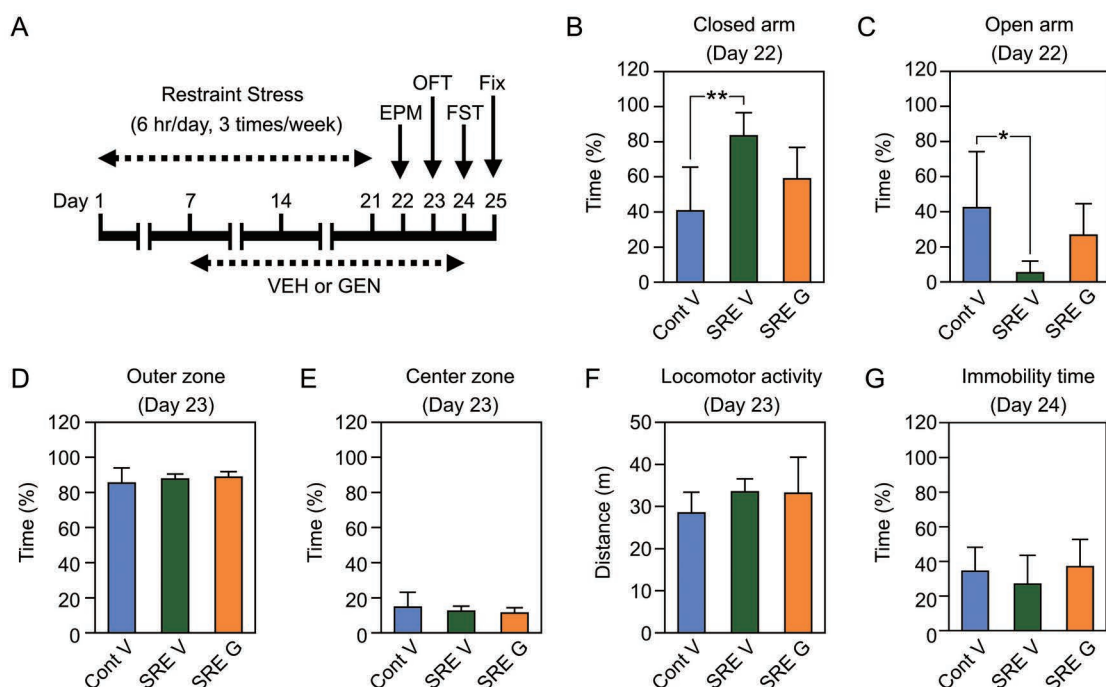


Fig. 2. Anxiety- and depression-related behaviors in middle-aged mice. (A) The time schedule of exposure to restraint stress, behavioral testing and treatment with genistein (GEN) or vehicle (VEH): elevated plus maze (EPM) test on day 22, open field test (OFT) on day 23, and forced swim test (FST) on day 24. All mice were perfusion fixed on day 25 (Fix). (B, C) The percentage of time spent in the closed arm (B) and open arm (C) in the EPM test. Mice were divided into three groups: middle-aged controls treated with vehicle (Cont V), middle-aged stressed mice treated with vehicle (SRE V), and middle-aged stressed mice treated with genistein (SRE G). (D, E) The percentage of time spent in the outer zone (D) and center zone (E) in the OFT. (F) The distance traveled in the OFT. (G) The percentage of immobility time in the FST. Data, represented as mean $\pm$ standard deviation, were analyzed by one-way ANOVA with *post hoc* Tukey's honestly significant difference test ($n = 5$ mice per group). Statistical significance: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

オリゴデンドロサイト新生のゲニステインによる促進

慢性拘束ストレスに暴露した加齢マウスにゲニステイン（もしくは溶媒）を投与し、海馬のオリゴデンドロサイト新生の変化を免疫染色によって検討した (Fig. 3A-C)。定性的な観察では、オリゴデンドロサイト前駆細胞選択的マーカーであるPDGFR α と、汎オリゴデンドロサイトマーカーであるOlig2の発現様式にストレス暴露とゲニステイン投与による変化は認められなかった。

次に、オプティカルダイセクター法を用いて、海馬のオリゴデンドロサイト前駆細胞とオリゴデンドロサイトの空間分布密度の定量を行った。上昇層のオリゴデンドロサイト前駆細胞の密度は、ストレス暴露によって低下し、ゲニステイン投与で回復していた (Fig. 3D)。一方で、錐体細胞層 (Fig. 3E)、放線層/網状分

子層 (Fig. 3F) では、ストレス暴露やゲニステイン投与によるオリゴデンドロサイト前駆細胞の密度に変化は認められなかった。上昇層と (Fig. 3G) と放線層/網状分子層 (Fig. 3I) のオリゴデンドロサイトの密度は、ストレス暴露によって減少し、ゲニステイン投与によって増加した。錐体細胞層のオリゴデンドロサイトには、ストレス暴露やゲニステイン投与による密度の変化は認められなかった (Fig. 3H)。これらから、ゲニステインにはオリゴデンドロサイト新生を促進し、ストレスによって減少したオリゴデンドロサイトを回復させる可能性があることが明らかになった。

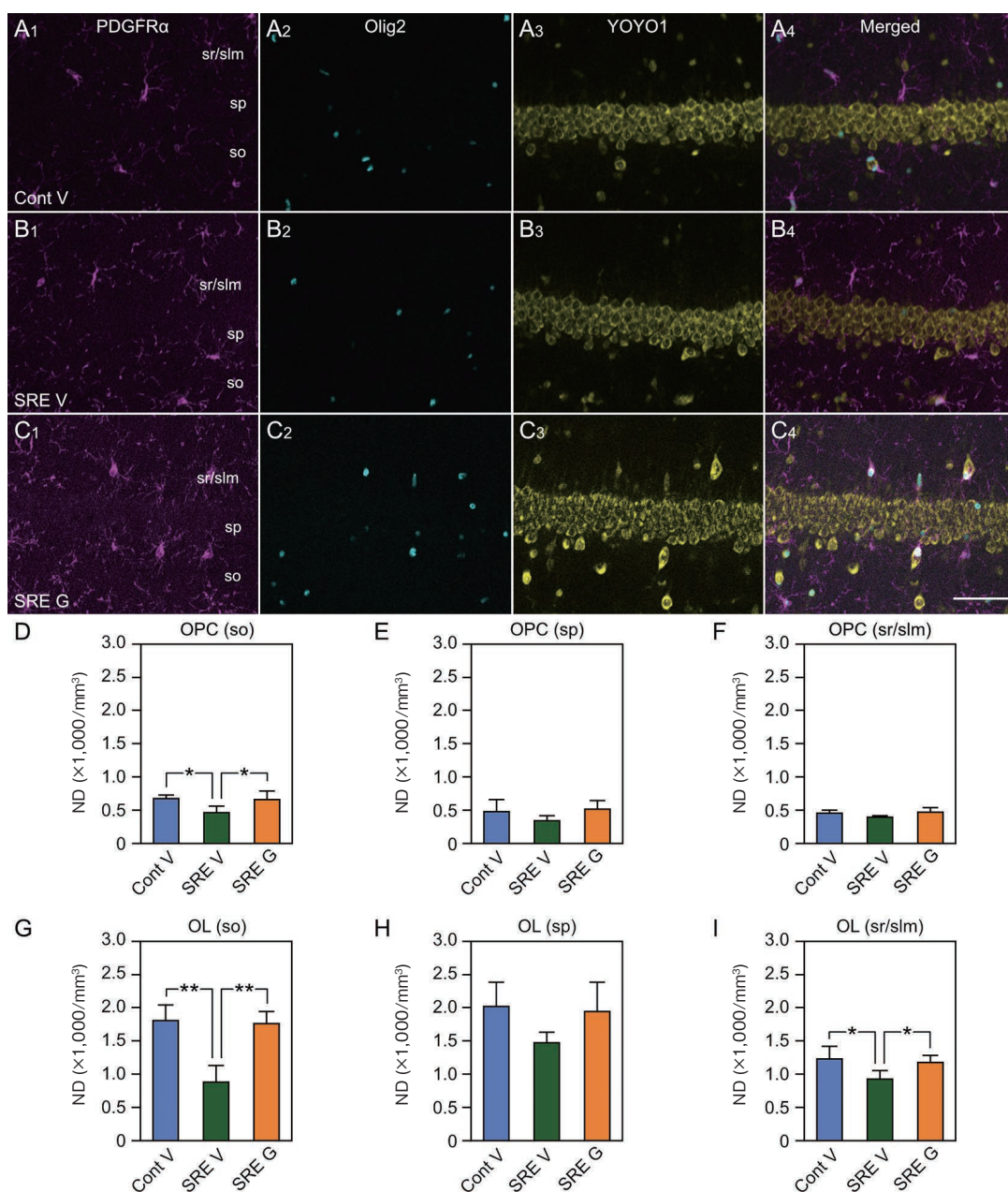


Fig. 3. Spatial distributions of oligodendrocyte precursor cells and mature oligodendrocytes in the CA1 region of the hippocampus in middle-aged mice. (A-C) Immunofluorescence for platelet-derived growth factor receptor A (PDGFR α , A₁-C₁), oligodendrocyte transcription factor (Olig2, A₂-C₂), intercalating fluorescence dye (YOYO-1, A₃-C₃), and merged (A₄-C₄). Mice were divided into three groups: middle-aged controls treated with vehicle (Cont V), middle-aged stressed mice treated with vehicle (SRE V), and middle-aged stressed mice treated with genistein (SRE G). (D-F) The numerical densities (NDs, $\times 1,000/\text{mm}^3$) of PDGFR α^+ /Olig2 $^+$ oligodendrocyte precursor cells (OPCs) in the stratum oriens (so, D), stratum pyramidale (sp, E), and stratum radiatum and lacunosum-moleculare (sr/slm, F) in the CA1 region. (G-I) The NDs of PDGFR α^+ /Olig2 $^+$ oligodendrocytes (OLs) in the so (G), sp (H), and sr/slm (I) in the CA1 region. Data, represented as mean $\pm$ standard deviation, were analyzed by one-way ANOVA with *post hoc* Tukey's honestly significant difference test ($n = 5$ mice per group). Statistical significance: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. Scale bar in C₄ = 50 μm (applies for A₁-C₄).

オリゴデンドロサイト前駆細胞に対するシナプス入力 のゲニステインによる回復

オリゴデンドロサイト前駆細胞にはシナプス入力が存在し、分化にともない減少することが知られている¹¹⁾。このことから我々は、ストレス暴露とゲニステイン投与によるオリゴデンドロサイト前駆細胞へのシナプスコンタクトの計測を行った。

慢性拘束ストレスに暴露した加齢マウスにゲニステインを投与し、海馬におけるオリゴデンドロサイト前駆細胞とシナプス終末を免疫蛍光二重染色によって検討した (Fig. 4A_{1,2}-C_{1,2})。定性的な観察では、シナプス終末マーカーであるbassoonとオリゴデンドロサイト前駆細胞の選択的マーカーであるPDGFR α の発現様式にストレス暴露とゲニステイン投与による変化は認められなかった。

次に、画像間演算を行い、オリゴデンドロサイト前駆細胞に対するシナプスコンタクトの定量を行った (Fig. 4A_{3,4}-C_{3,4})。上昇層では、bassoon陽性シナプス終末 (Fig. 4D) とPDGFR α 陽性オリゴデンドロサイ

ト前駆細胞 (Fig. 4E) の総ボクセル密度には、ストレス暴露とゲニステイン投与による変化は認められなかった。一方で、オリゴデンドロサイト前駆細胞の突起に入力しているシナプス終末の密度は、ストレス暴露によってやや低下し、ゲニステイン投与によって上昇していた (Fig. 4F)。上昇層では、bassoon陽性シナプス終末 (Fig. 4D) とPDGFR α 陽性オリゴデンドロサイト前駆細胞 (Fig. 4E) の総ボクセル密度に、ストレス暴露とゲニステイン投与による変化は認められなかった。PDGFR α 陽性オリゴデンドロサイト前駆細胞に入力しているbassoon陽性シナプス終末の密度は、ストレス暴露によってやや低下し、ゲニステイン投与によって上昇していた (Fig. 4F)。

放線層では、bassoon陽性シナプス終末 (Fig. 4G) とPDGFR α 陽性オリゴデンドロサイト前駆細胞 (Fig. 4H) の総ボクセル密度、PDGFR α 陽性オリゴデンドロサイト前駆細胞の突起に入力しているbassoon陽性シナプス終末の密度 (Fig. 4I) にストレス暴露とゲニステイン投与による変化は認められなかった。

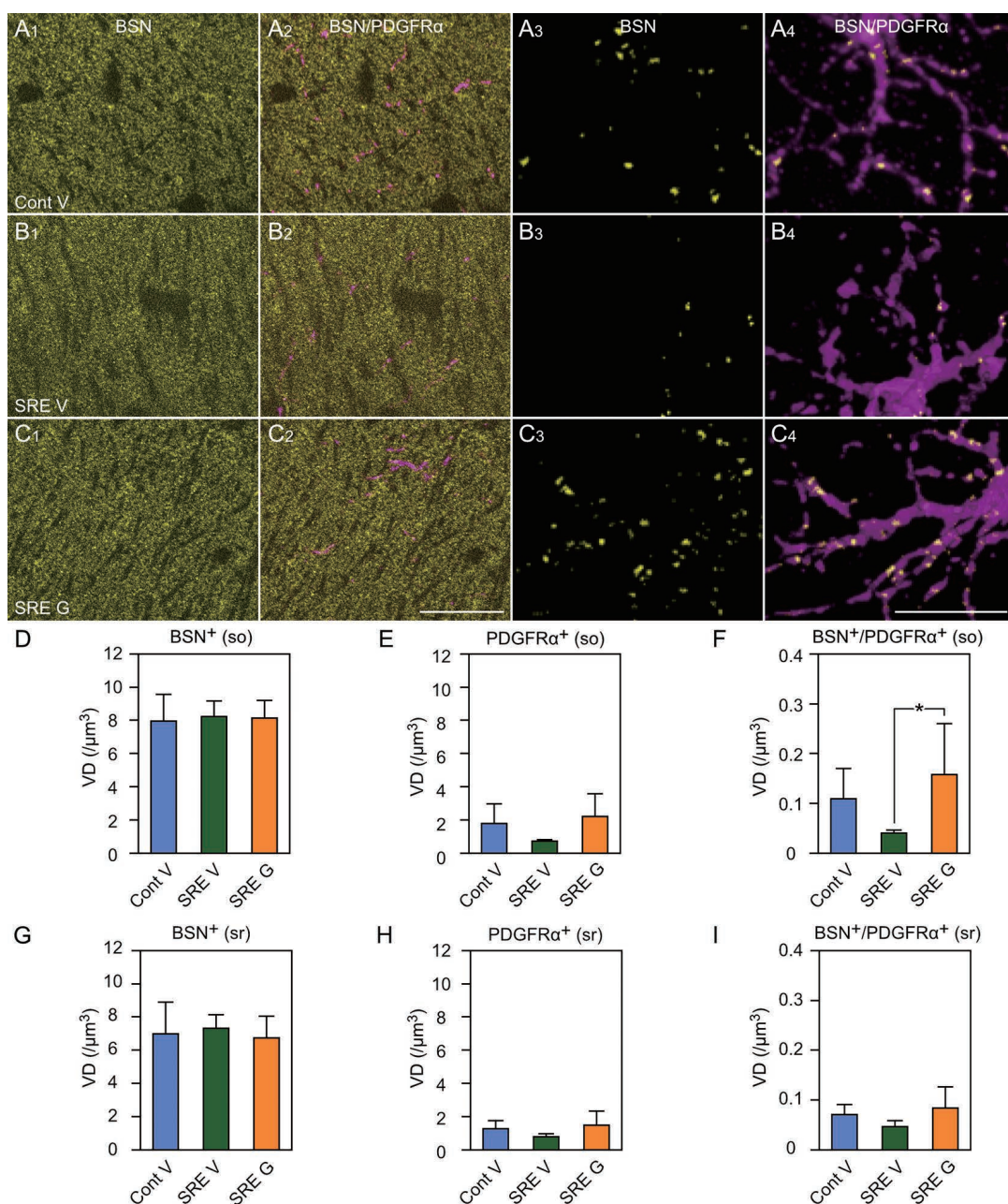


Fig. 4. Contacts between synaptic boutons and oligodendrocyte precursor cells in the CA1 region of the hippocampus in middle-aged mice. (A-C) Immunofluorescence for bassoon (BSN, A₁-C₁) and platelet-derived growth factor receptor A (PDGFR α , A₂-C₂), and volume-rendering of BSN⁺ synaptic boutons on PDGFR α ⁺ oligodendrocyte precursor cells (OPCs, A₃-C₃) and PDGFR α ⁺ OPCs contacted with BSN⁺ synaptic boutons (A₄-C₄). Mice were divided into three groups: middle-aged controls treated with vehicle (Cont V), middle-aged stressed mice treated with vehicle (SRE V), and middle-aged stressed mice treated with genistein (SRE G). (D-F) The voxel densities (VDs, / μm^3) of total BSN⁺ synaptic boutons (D), PDGFR α ⁺ OPCs (E), and BSN⁺ synaptic boutons on PDGFR α ⁺ OPCs (F) in the stratum oriens (so) in the CA1 region. (G-I) The VDs of total BSN⁺ synaptic boutons (G), PDGFR α ⁺ OPCs (H), and BSN⁺ synaptic boutons on PDGFR α ⁺ OPCs (I) in the stratum radiatum (sr) in the CA1 region. Data, represented as mean $\pm$ standard deviation, were analyzed by one-way ANOVA with *post hoc* Tukey's honestly significant difference test ($n = 5$ mice per group). Statistical significance: * $P < 0.05$. Scale bars in C₂ = 50 μm (applies to A₁-C₂), in C₄ = 20 μm (applies to A₃-C₄).

考 察

本研究で我々は、加齢によってストレスに対する抵抗性が低下する可能性について報告がなされていることに着目した¹²⁾。実験には、COVID-19のパンデミックに伴う行動制限によるストレスに類似した動物モデルとして、慢性拘束ストレスを採用した。若齢マウスと加齢マウスを暴露し、行動学的に評価したところ、予想と異なり、オープンフィールド試験と強制水泳試験では、加齢変化は認められなかった。一方、高架式十字迷路試験では、慢性拘束ストレスに暴露した加齢マウスにおいて、closed armでの滞在時間の延長と、open armの滞在時間の短縮が認められ、不安関連行動が増加していることが示唆された。多くの臨床研究によって、不安はうつ病の症状と密接な関係があることが示されている¹³⁾。これらから、慢性拘束ストレスを用いるマウスモデルは、加齢によるストレスレジリエンスの低下の研究に適したモデルであることが示唆された。

次の実験で我々は、ストレスレジリエンスが低下した加齢マウスを用いて、大豆イソフラボンの一種であるゲニステインの作用を行動学的に検討した。その結果、高架式十字迷路試験におけるclosed armの滞在時間が短縮し、open armの滞在時間が延長した。これらの結果は、加齢によって低下したストレスレジリエンスを大豆イソフラボンであるゲニステインが回復させる可能性を示唆している。先行研究では、大豆イソフラボンの抗不安・抗うつ作用については肯定する論文と否定する論文の両方が存在しており¹⁴⁾、実験結果の不一致の原因は、研究方法の違いによると考えられている。本研究の結果は、ゲニステインには加齢マウスのストレスレジリエンスを回復させる可能性があることを示唆しているが、オープンフィールド試験や強制水泳試験で不安や抑うつ関連行動が認められた場合の効果など、さらなる検討が必要である。

最新の研究では、授乳期に母子分離ストレスに暴露したマウスでは、前頭皮質のオリゴデンドロサイト新生が抑制され、うつ病や不安障害の原因になることが報告されている⁶⁾。また、マウスに4週間の慢性ストレスを暴露すると、前頭皮質や側坐核におけるミエリン関連遺伝子の発現レベルが低下することも示されている¹⁵⁾。本研究で我々は、21日間の慢性拘束ストレスへの暴露によって、加齢マウス海馬のオリゴデンドロサイト前駆細胞とオリゴデンドロサイトの分布密度が低下することを見出した。ニューロンの軸索突起の被覆

であるミエリンを産生するオリゴデンドロサイトとその前駆細胞は、神経伝達の制御に重要な役割を果たしており、うつ病などの精神疾患の病態と密接な関係があることが示されている¹⁶⁾。本研究で我々は、慢性拘束ストレスに暴露すると不安関連行動が増加し、海馬オリゴデンドロサイトの分布密度が低下するが、不安関連行動の減少とともにそれらが回復することを見出した。今後は、うつ病の発症と回復のプロセスにおけるオリゴデンドロサイトの変化を分子レベルで明らかにするため、関連遺伝子の解析を行う予定である。

本研究で注目すべき結果として、慢性拘束ストレスに暴露した加齢マウスにゲニステインの投与を行うと、不安関連行動が減少し、オリゴデンドロサイト新生が促進されたことがあげられる。従来から、多発性硬化症によるミエリン脱落に対して、エストロゲンがミエリン化を促進することが報告されてきたが、そのメカニズムについては結論に至っていない。先行研究では、エストロゲン β 受容体が活性化することで、オリゴデンドロサイト前駆細胞が増加し、オリゴデンドロサイトによるミエリン化が促進されるとするレビューや¹⁷⁾、エストロゲン受容体とは別に、コレステロール合成経路の酵素を介して再髄鞘化が行われることを示唆する論文がある¹⁸⁾。また、培養系の実験ではあるが、エストロゲン類縁体であるゲニステインやダイゼインとは異なり、17 β -estradiolに類似した構造を有さない5-メチル7-メトキシイソフラボンにも、オリゴデンドロサイト前駆細胞の分化とミエリン形成を促進する作用があることが報告されている¹⁹⁾。本研究の結果から、ゲニステインにはオリゴデンドロサイト新生を促進し、ミエリン形成とストレスレジリエンスを回復させる可能性が示唆されるが、そのメカニズムについては、引き続き検討が必要である。

最近、オリゴデンドロサイト前駆細胞へのシナプス入力、オリゴデンドロサイトへの分化の際に減少することが報告された¹¹⁾。このため、オリゴデンドロサイト前駆細胞のシナプスコンタクトを定量したところ、慢性拘束ストレスへの暴露によって減少し、ゲニステインの投与によって増加する結果を得た。原因としては、慢性拘束ストレスへの暴露によってオリゴデンドロサイトが減少した結果、代償性にオリゴデンドロサイト前駆細胞からオリゴデンドロサイトへの分化が促進され、オリゴデンドロサイト前駆細胞へのシナプス入力の減少が起こった可能性が考えられる。

本研究で我々は、COVID-19のパンデミックによる行動制限に伴うストレス関連障害の動物モデルとして、慢性拘束ストレスに暴露したマウスを作出し、ス

トレスレジリエンスが加齢によって低下することを見出した。また、ゲニステインによるストレスレジリエンスの回復と海馬オリゴデンドロサイト新生の間に連関が存在することを明らかにした。今後は、関連する

遺伝子の発現変動を解析し、ストレスレジリエンスの加齢変化に対する大豆イソフラボンの作用基盤について、検討を進める予定である。

要 約

(1) 若齢マウスでは不安関連行動が生じない慢性拘束ストレスを加齢マウスに暴露すると、不安関連行動が認められた。(2) ゲニステインを投与した加齢マウスでは、慢性拘束ストレスの暴露に伴う不安関連行動が減少した。(3) 加齢マウス海馬のオリゴデンドロサイト前駆細胞とオリゴデンドロサイトの空間分布密度は、慢性拘束ストレス暴露によって減少し、ゲニステイン投与で増加していた。(4) 加齢マウス海馬のオリゴデンドロサイト前駆細胞へのシナプス入力、慢性拘束ストレス暴露によってやや減少し、ゲニステイン投与で増加していた。(5) これらの結果は、大豆イソフラボンによるストレスレジリエンスの回復とオリゴデンドロサイト新生の間に何らかの連関が存在することを示唆している。

文 献

- 1) Terry PC, Renée L Parsons-Smith RL and Terry VR (2020): Mood responses associated with COVID-19 restrictions. *Front Psychol*, **11**, 589598.
- 2) Toth E, Gersner R, Wilf - Yarkoni A, Raizel H, Dar DE, Richter - Levin G, Levit O and Zangen A (2008): Age - dependent effects of chronic stress on brain plasticity and depressive behavior. *J Neurochem*, **107**, 522-532.
- 3) Southwick SM and Charney DS (2012): The science of resilience: implications for the prevention and treatment of depression. *Science*, **338**, 79-82.
- 4) Yang Y, Zhang Y, Luo F and Li B (2016): Chronic stress regulates NG2+ cell maturation and myelination in the prefrontal cortex through induction of death receptor 6. *Exp Neurol*, **277**, 202-214.
- 5) Lehmann ML, Weigel TK, Elkahoul AG and Herkenham M (2017): Chronic social defeat reduces myelination in the mouse medial prefrontal cortex. *Sci Rep*, **7**, 46548.
- 6) Teissier A, Le Magueresse C, Olusakin J, da Costa BLA, De Stasi AM, Bacci A, Kawasawa YI, Vaidya VA and Gaspar P (2020): Early-life stress impairs postnatal oligodendrogenesis and adult emotional behaviour through activity-dependent mechanisms. *Mol Psychiatry*, **25**, 1159-1174.
- 7) Tham MW, Woon PS, Sum MY, Lee TS and Sim K (2011): White matter abnormalities in major depression: evidence from post-mortem, neuroimaging and genetic studies. *J Affect Disord*, **132**, 26-36.
- 8) Sacchet MD and Gotlib IH (2017): Myelination of the brain in Major Depressive Disorder: An *in vivo* quantitative magnetic resonance imaging study. *Sci Rep*, **7**, 2200.
- 9) Yamada J, Hatabe J, Tankyo K and Jinno S (2016): Cell type- and region-specific enhancement of adult hippocampal neurogenesis by daidzein in middle-aged female mice. *Neuropharmacology*, **111**, 92-106.
- 10) Ohgomori T and Jinno S (2019): Cuprizone-induced demyelination in the mouse hippocampus is alleviated by phytoestrogen genistein. *Toxicol Appl Pharmacol*, **363**, 98-110.
- 11) Kukley M, Nishiyama A and Dietrich D (2010): The fate of synaptic input to NG2 glial cells: neurons specifically downregulate transmitter release onto differentiating oligodendroglial cells. *J Neurosci*, **30**, 8320-8331.
- 12) Lee JE, Kwon HJ, Choi J, Seo JS and Han PL (2020): Aging increases vulnerability to stress-induced depression via upregulation of NADPH oxidase in mice. *Commun Biol*, 2020, **3**, 292.

- 13) Cryan CF and Mombereau C (2004): In search of a depressed mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice. *Mol Psychiatry*, **9**, 326-357.
- 14) Messina M and Gleason C (2016): Evaluation of the potential antidepressant effects of soybean isoflavones. *Menopause*, **23**, 1348-1360.
- 15) Liu J, Dietz K, Hodes GE, Russo SJ and Casaccia P (2018): Widespread transcriptional alternations in oligodendrocytes in the adult mouse brain following chronic stress. *Dev Neurobiol*, **78**, 152-162.
- 16) Zhou B, Zhu Z, Ransom BR and Tong X (2021): Oligodendrocyte lineage cells and depression. *Mol Psychiatry*, **26**, 103-117.
- 17) Khalaj AJ, Hasselmann J, Augello C, Moore S and Tiwari-Woodruff SK (2016): Nudging oligodendrocyte intrinsic signaling to remyelinate and repair: Estrogen receptor ligand effects. *J Steroid Biochem Mol Biol*, **160**, 43-52.
- 18) Rankin KA, Mei F, Kim K, Shen YAA, Mayoral SR, Desponts C, Lorrain DS, Green AJ, Baranzini SE, Chan JR and Bove R (2019): Selective Estrogen Receptor Modulators Enhance CNS Remyelination Independent of Estrogen Receptors. *J Neurosci*, **39**, 2184-2194.
- 19) Eleuteri C, Olla S, Veroni C, Umeton R, Mechelli R, Romano S, Buscarinu MC, Ferrari F, Calò G, Ristori G, Salvetti M and Agresti C (2017): A staged screening of registered drugs highlights remyelinating drug candidates for clinical trials. *Sci Rep*, **7**, 45780.