

特集 1 脆弱性とレジリエンスの精神疾患研究**1. 慢性社会ストレスによる神経細胞の機能形態変化とその意義**永井 裕崇¹⁾

抄録：うつ病患者や慢性ストレスに曝露したげっ歯類は、前頭前皮質や海馬の萎縮など多様な脳領域の機能構造変化を呈する。糖質コルチコイドや全身性・脳内炎症を介した神経細胞の分子シグナル変容が脳領域特異的に生じることで、ストレス関連脳領域により構成される神経回路ネットワークの活動ダイナミクスが変容し、ストレスによるうつ様行動を招くことが示されてきた。これらの活動ダイナミクスは環境因子の蓄積によっても変化し、ストレスに対する脆弱性とレジリエンスの形成にも寄与することがわかりつつある。本稿では、ストレスによる神経細胞の機能形態変化を担う機序と、神経形態変化が神経回路ネットワークに与える影響を解明するために有用な三次元電子顕微鏡を用いたシナプスの微細構造解析手法について紹介する。今後は、ストレスや環境因子の蓄積により特異的神経回路に生じる機能構造変化を明らかにすることが、ストレス病態の解明ならびにストレスに対する脆弱性とレジリエンスの機構解明に重要となると考えられる。

日本生物学的精神医学会誌 34 (3) : 96-101, 2023

Key words : stress, depression, inflammation, three-dimensional electron microscopy**はじめに**

社会や環境より受けるストレスは抑うつや不安亢進を招き、うつ病など精神疾患のリスクとなる。うつ病患者は前頭前皮質や海馬の体積減少やシナプス消失を示し、体積減少は抗うつ薬投与で回復する^{18, 21, 22, 28, 43)}。うつ病患者における脳の機能構造変容の病態機序を調べるためにげっ歯類を用いた慢性ストレスモデルの解析が進められてきた。特に慢性社会挫折ストレスは、社会的な挫折経験がヒトと類似する構成妥当性、ヒトのうつ病と類似の症状を呈する表面妥当性、抑うつや不安など異なる症状が区分され表出する弁別的妥当性、抗うつ薬の慢性投与によりうつ様行動が抑制される予測妥当性など、多様な妥当性が高く、ストレス関連疾患を調べるための有用な前臨床モデルと考えられている¹²⁾。慢性ストレスに曝露したげっ歯類は認知機能障害や不安亢進、報酬嗜好性や社会性の低下などうつ様行動を生じるとともに、前頭前皮質や海馬における樹状突起

萎縮やシナプス消失を示す^{16, 34, 40, 44)}。近年、脳内炎症や神経細胞の分子シグナル変容により神経細胞の形態的萎縮を担う機序が明らかにされてきた。本稿では、ストレスにより生じる神経細胞の形態変化の実態と機序についてこれまでの知見を紹介し、今後の展望について述べる。

1. うつ病患者とげっ歯類のストレスモデルにおける脳組織構造変化とその意義

うつ病患者における脳構造変化は多様であるが、前頭前皮質と海馬については体積低下が認められたとする報告が多い^{22, 43)}。その他の扁桃体や側坐核については体積減少が認められたとする報告と変化がなかったとする報告があり、一様ではない^{3, 13, 15, 41)}。うつ病患者は異質性が高く、辺縁系および前頭前野・大脳基底核ネットワークの活動性により4つのバイオタイプに分かれること、およびそのバイオタイプ分類が反復経頭蓋磁気刺激による治療反応性を予

Chronic social stress-induced functional and morphological alterations of neurons and their significance

1) 神戸大学大学院医学研究科薬理学分野 (〒 650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-1 研究棟 B 4 階) Hiroataka Nagai : Kobe University Graduate School of Medicine Division of Pharmacology, 4th floor, Research Building B, 7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe-shi, Hyogo-ken, 650-0017, Japan

【永井 裕崇 E-mail : hiroataka.nagai@port.kobe-u.ac.jp】

測できることが示された⁸⁾。神経活動は脳構造変化と関連することから、この知見はうつ病患者のサブクラスタに応じて脳領域の機能構造変容が異なる可能性を示唆しており、今後の検証が必要である。げっ歯類のストレスへの曝露は多様な脳領域を活性化させ^{33, 35)}、慢性的なストレスは脳領域特異的な神経細胞の形態変化を導く。内側前頭前皮質や海馬において神経細胞樹状突起の形態的委縮を招き^{34, 40, 44)}、扁桃核や側坐核においては樹状突起の形態的増生を導く^{5, 44)}。したがって、ストレスは広範な脳領域の神経活動変化を誘導することが示唆される。実際、電気生理学的手法による神経活動の多点同時計測を用いて、ストレス曝露によりマウスの前頭前皮質と腹側線条体、扁桃核、腹側被蓋野、海馬からなる神経ネットワーク活動が変化すること、そしてストレス曝露前における同ネットワークの活動パターンがストレス脆弱性を予測することが示された¹⁹⁾。興味深いことに、ストレス脆弱性とうつ様行動表出に関連する神経活動は、どちらも上述のネットワークに由来するものの、その活動ダイナミクスのパターンが異なる。ストレス脆弱性と関連する神経活動は前頭前皮質と側坐核から腹側海馬へと伝わる 8~20Hz の局所フィールド電位と関連し、うつ様行動表出と関連する神経活動は側坐核から腹側海馬と腹側被蓋野へと伝わるデルタ波とベータ波や、前頭前皮質と側坐核から扁桃核に伝わるデルタ波と関連した。これらの知見は、多様な脳領域間の情報ダイナミクスがストレス脆弱性やうつ様行動に重要であることを示し、個別の脳領域における機能変化が神経ネットワーク全体に波及効果を及ぼすことを示唆する。ストレスが前頭前皮質神経細胞を活動低下させうつ様行動を生じ、同神経細胞の活性化がうつ様行動を抑制すること²⁶⁾、ストレスが側坐核に投射する腹側被蓋野神経細胞の活動亢進を介してうつ様行動を生じること²⁴⁾、ストレスが側坐核の Rac1 発現低下を介して樹状突起スパインが増生しうつ様行動を生じること¹¹⁾が報告されており、前頭前皮質や側坐核、腹側被蓋野に対する操作的介入はそれぞれうつ様行動を減弱する。海馬においても、側坐核に投射する腹側海馬神経細胞の活性化によりうつ様行動が表出し、抑制によりうつ様行動が抑制される²⁾。これらの知見は、ストレス関連脳領域ならびにそれらを結ぶ神経回路がそれぞれストレスに対して異なる応答性を持ち、それらの間の情報統合がストレス脆弱性とうつ様行動を担うことを示す。しかし、ストレスによる脳領域特異的な神経形態変化や単一の脳領域における神経活動変化が、全体の神経活動ネット

ワークに与える影響についてはさらなる研究が必要である。

2. 神経細胞の微細構造解析に有用な 三次元電顕解析

神経形態変化が神経活動ネットワークに与える影響を明らかにするためにはシナプスの解析が重要である。シナプスは直径 1 マイクロメートル弱のきわめて小さい構造物であり、その微小な構造変化を通常の光学顕微鏡で捉えることは困難である。近年、微細構造の三次元立体再構成を可能とする三次元電子顕微鏡法が急速に発展を遂げた。三次元電顕にはシリアルブロックフェイス走査電子顕微鏡やテープ自動回収型連続超薄切片切削法、集束イオンビーム走査電子顕微鏡などさまざまな種類が存在する⁴²⁾。ここではシリアルブロックフェイス走査電子顕微鏡により神経細胞の微細形態変化を調べた例を紹介する。同技術は真空内の筐体において樹脂に埋め込んだサンプル表面の観察と切削を繰り返す技術であり、これを用いて樹状突起やスパイン、シナプスを立体的に再構成し、そのサイズを精密に測定する手法が確立されている。de Vivo らは若い成体マウスの運動感覚野において 6,920 個のシナプスを立体的に再構成し、睡眠によってシナプス構造が 18% 縮小することを示した⁶⁾。筆者らも 2 週齢という幼若期マウスにおいて睡眠群と断眠群を比較し、睡眠により 33.9% のシナプスサイズ減少が起こること、すなわち、睡眠によるシナプス構造の再正常化は離乳前の発達期においても生じることを見いだした⁷⁾。一方で、発達期マウスにおける長時間断眠 (15 時間) はむしろシナプス構造の縮小とスパイン密度増大を招き、その後のリカバリー睡眠によっても形態変化は回復しなかった。すなわち、発達期睡眠は樹状突起の形態的恒常性維持に重要であり、長時間の断眠はその破綻を招くことが示唆された³²⁾。また、三次元電顕はあらゆる細胞と細胞内小器官を同時に可視化することが可能であり、シナプス周囲のアストロサイトを立体再構成することで、断眠によりアストロサイトがシナプス構成要素を貪食することも示された⁴⁾。すなわち、三次元電顕によるシナプス構造解析は、環境要因に対して変化する神経細胞の形態や神経グリア相互作用を緻密に解析するための強力な解析基盤である。組織構造の判別に多大なる人的労力と時間を要する現状があるが、現在、人工知能を用いた画像解析手法が急速に進展を遂げつつあり、スループット性の向上とともに、ストレスを含

む多様な病態モデルへの応用が待たれる^{14, 39)}。

3. ストレスによる前頭前皮質構造変化を招く分子機序と炎症の関与

ストレスによる前頭前皮質神経細胞の形態的萎縮はうつ病患者における前頭前皮質の構造萎縮と類似性が高く、その分子機序の解析が進められている。うつ病患者の前頭前皮質では REDD1 の発現亢進による mTOR シグナルの減弱が示唆され、ストレスに曝露したマウスの前頭前皮質においても REDD1 の発現が亢進すること、そして REDD1 欠損によりストレスレジリエンスが亢進することが示された^{20, 36)}。また、うつ病患者において転写因子 GATA1 の発現が亢進しシナプス関連遺伝子の発現が低下することも示された²¹⁾。これらの知見は、神経細胞内の分子シグナル変化が神経細胞の形態的萎縮を担うことを示唆する。その上流因子として、糖質コルチコイドや脳内炎症の寄与が報告されている。ストレスホルモンである糖質コルチコイドの反復投与は REDD1 の発現亢進や、NMDA 受容体依存的な前頭前皮質神経細胞の樹状突起萎縮を生じる^{20, 29)}。また、うつ病患者やマウスストレスモデルは脳内および全身性の炎症を示す。うつ病患者は IL-1 や IL-6, TNF α , PGE₂ など血清中の炎症性サイトカインや炎症性脂質メディエーターが亢進し³⁸⁾、非ステロイド性抗炎症薬にてうつ症状が寛解する²³⁾。PET イメージングにより、うつ病患者は脳内炎症マーカーの TSPO の亢進を示す¹⁰⁾。ストレスにより内側前頭前皮質ミクログリアは自然免疫受容体 TLR2/4 を介して活性化し、炎症関連分子である IL-1 α や TNF α の発現を亢進する³⁴⁾。TLR2/4 の全身性ノックアウトや、前頭前皮質における IL-1 α や TNF α の中和抗体注入により、神経細胞の形態的萎縮やうつ様行動が抑制できることから、ストレスによる TLR2/4 を介したミクログリア活性化が神経細胞の機能構造破綻を生じることが示された³⁴⁾。また、慢性ストレスは側坐核の血管内皮細胞の Cldn5 の発現低下を介して血液脳関門を破綻させ、血中の IL-6 が脳内漏出しうつ様行動を生じる。一方でストレス抵抗性個体は Hdac1 の発現抑制により Cldn5 の発現を維持し、血液脳関門の破綻を防ぐ^{9, 30)}。筆者らも、前頭前皮質、側坐核、背側線条体、扁桃体、海馬を用いた包括的脂質メディエーター解析を実施することで、ストレス抵抗性個体の側坐核特異的な 12-lipoxygenase (12-LOX) 代謝物質の発現亢進を見いだした¹⁾。12-LOX 代謝物はストレス期間から

1 週間後に亢進を示し、PGE₂ などでみられるストレス直後の上昇とは異なる動態を示した。12-LOX 代謝物のうち 12-HEPE はオメガ 3 脂肪酸由来の抗炎症性脂質メディエーターである。12-LOX 活性を有する Alox12 が側坐核の血管内皮細胞特異的に発現することから、12-LOX 代謝物が慢性ストレスにより血管に生じる炎症性リモデリングを抑制することでストレスレジリエンスを亢進する可能性が示唆された。これらの知見は、糖質コルチコイドや脳内炎症が前頭前皮質神経細胞の分子シグナル変化を介して神経細胞の機能構造破綻を招くこと、そして全身性炎症が脳内に及ぼす影響の実態と機序、さらには血液脳関門の維持と破綻の機序解明が重要であることを示唆する。

4. ストレス脆弱性とレジリエンスの個体差を生み出す機序解明をめざして

ストレス脆弱性とストレスレジリエンスの個体差を生み出す機序は未だによくわかっていない。マウスストレスモデルを用いたストレス脆弱性の個体差研究が盛んになったのは、Krishnan らが慢性社会ストレスに供した近交系マウスを脆弱性個体と抵抗性個体に分け、抵抗性個体のほうが脆弱性個体と比較して遺伝子発現変動が大きいことを示し、さらに腹側被蓋野から側坐核に投射する神経細胞がカリウムチャンネルの発現量を増大させ活動を抑制することがストレスレジリエンスに重要であることを発見した報告に端を発する²⁴⁾。この知見はストレスに対するレジリエンスが、ストレス反応の欠如ではなく、積極的な分子発現変化を伴う動的なプロセスであることを示唆した。しかし、近交系のマウス集団においてストレスレジリエンスの個体差が生じる機序は依然不明である。Larrieu らは、同一ケージ内の社会的ヒエラルキーにおいて、優勢個体のほうが新たな脅威に曝された際のレジリエンスが低く、劣勢個体のレジリエンスが高いことを示した²⁵⁾。また、生後 10 日から 20 日齢における母子分離ストレスは腹側被蓋野における転写因子 Otx2 の発現低下を介して成体時のストレス脆弱性を亢進し³⁷⁾、環境エンリッチメントは社会ストレスに対するレジリエンスを増強する²⁷⁾。また、ストレス抵抗性個体はストレス脆弱性個体と比較して、ストレス前時点での側坐核におけるドパミン D1 受容体発現神経細胞の活動性が高く³¹⁾、ストレスにより誘導される血中 IL-6 量が低く¹⁷⁾、ストレスによる前頭前皮質神経細胞の樹状突起萎縮も認められない⁴⁰⁾。したがって、環境

因子の蓄積がストレスに対する炎症性応答や神経細胞の機能構造ダイナミクスを変調させ、ストレス脆弱性とレジリエンスの個体差を形成すると考えられる。

まとめ

本稿においては、慢性ストレスによる神経細胞の機能構造変化を担う機序について述べた。慢性ストレスは、ストレスホルモンと全身性炎症反応を介して脳内の神経細胞、グリア細胞、血管内皮細胞に影響し、ストレス関連脳領域により構成される神経ネットワークの活動ダイナミクスを変調させる。ストレス脆弱性とレジリエンスの個体差は、特異的神経回路における機能変容の差によるものと考えられる。そのため、三次元電顕など最先端技術を駆使し、ストレスや生育環境に由来する環境因子の蓄積により特異的神経回路に生じる機能構造変化を解明することが、ストレス脆弱性とレジリエンスの個体差の解明に重要となるだろう。

なお、本稿に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Akiyama S, Nagai H, Oike S, et al (2022) Chronic social defeat stress increases the amounts of 12-lipoxygenase lipid metabolites in the nucleus accumbens of stress-resilient mice. *Sci Rep*, 12 (1) : 11385.
- 2) Bagot RC, Parise EM, Peña CJ, et al (2015) Ventral hippocampal afferents to the nucleus accumbens regulate susceptibility to depression. *Nat Commun*, 6 : 7062.
- 3) Baumann B, Danos P, Krell D, et al (1999) Reduced volume of limbic system-affiliated basal ganglia in mood disorders : preliminary data from a postmortem study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 11 (1) : 71-78.
- 4) Bellesi M, de Vivo L, Chini M, et al (2017) Sleep loss promotes astrocytic phagocytosis and microglial activation in mouse cerebral cortex. *J Neurosci*, 37 (21) : 5263-5273.
- 5) Bessa JM, Morais M, Marques F, et al (2013) Stress-induced anhedonia is associated with hypertrophy of medium spiny neurons of the nucleus accumbens. *Transl Psychiatry*, 3 (6) : e266.
- 6) de Vivo L, Bellesi M, Marshall W, et al (2017) Ultrastructural evidence for synaptic scaling across the wake/sleep cycle. *Science*, 355 (6324) : 507-510.
- 7) de Vivo L, Nagai H, De Wispelaere N, et al (2019) Evidence for sleep-dependent synaptic renormalization in mouse pups. *Sleep*, 42 (11) : zsz184.
- 8) Drysdale AT, Grosenick L, Downar J, et al (2017) Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med*, 23 (1) : 28-38.
- 9) Dudek KA, Dion-Albert L, Lebel M, et al (2020) Molecular adaptations of the blood-brain barrier promote stress resilience vs. depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 117 (6) : 3326-3336.
- 10) Eggerstorfer B, Kim JH, Cumming P, et al (2022) Meta-analysis of molecular imaging of translocator protein in major depression. *Front Mol Neurosci*, 15 : 981442.
- 11) Golden SA, Christoffel DJ, Heshmati M, et al (2013) Epigenetic regulation of RAC1 induces synaptic remodeling in stress disorders and depression. *Nat Med*, 19 (3) : 337-344.
- 12) Golden SA, Covington HE 3rd, Berton O, et al (2011) A standardized protocol for repeated social defeat stress in mice. *Nat Protoc*, 6 (8) : 1183-1191.
- 13) Grieve SM, Korgaonkar MS, Koslow SH, et al (2013) Widespread reductions in gray matter volume in depression. *Neuroimage Clin*, 3 : 332-339.
- 14) Haberl MG, Churas C, Tindall L, et al (2018) CDeep3M-Plug-and-Play cloud-based deep learning for image segmentation. *Nat Methods*, 15 (9) : 677-680.
- 15) Hamilton JP, Siemer M and Gotlib IH (2008) Amygdala volume in major depressive disorder : a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Mol Psychiatry*, 13 (11) : 993-1000.
- 16) Higashida S, Nagai H, Nakayama K, et al (2018) Repeated social defeat stress impairs attentional set shifting irrespective of social avoidance and increases female preference associated with heightened anxiety. *Sci Rep*, 8 (1) : 10454.
- 17) Hodes GE, Pfau ML, Leboeuf M, et al (2014) Individual differences in the peripheral immune system promote resilience versus susceptibility to social stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111 (45) : 16136-16141.
- 18) Holmes SE, Scheinost D, Finnema SJ, et al (2019)

- Lower synaptic density is associated with depression severity and network alterations. *Nat Commun*, 10 (1) : 1529.
- 19) Hultman R, Ulrich K, Sachs BD, et al (2018) Brain-wide electrical spatiotemporal dynamics encode depression vulnerability. *Cell*, 173 (1) : 166–180. e14.
 - 20) Jernigan CS, Goswami DB, Austin MC, et al (2011) The mTOR signaling pathway in the prefrontal cortex is compromised in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35 (7) : 1774–1779.
 - 21) Kang HJ, Voleti B, Hajszan T, et al (2012) Decreased expression of synapse-related genes and loss of synapses in major depressive disorder. *Nat Med*, 18 (9) : 1413–1417.
 - 22) Koolschijn PC, van Haren NE, Lensvelt-Mulders GJ, et al (2009) Brain volume abnormalities in major depressive disorder : a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp*, 30 (11) : 3719–3735.
 - 23) Kopschina Feltes P, Doorduyn J, Klein HC, et al (2017) Anti-inflammatory treatment for major depressive disorder : implications for patients with an elevated immune profile and non-responders to standard antidepressant therapy. *J Psychopharmacol*, 31 (9) : 1149–1165.
 - 24) Krishnan V, Han MH, Graham DL, et al (2007) Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions. *Cell*, 131 (2) : 391–404.
 - 25) Larrieu T, Cherix A, Duque A, et al (2017) Hierarchical status predicts behavioral vulnerability and nucleus accumbens metabolic profile following chronic social defeat stress. *Curr Biol*, 27 (14) : 2202–2210. e4.
 - 26) Lee E, Hong J, Park YG, et al (2015) Left brain cortical activity modulates stress effects on social behavior. *Sci Rep*, 5 : 13342.
 - 27) Lehmann ML and Herkenham M (2011) Environmental enrichment confers stress resiliency to social defeat through an infralimbic cortex-dependent neuroanatomical pathway. *J Neurosci*, 31 (16) : 6159–6173.
 - 28) Malykhin NV, Carter R, Seres P, et al (2010) Structural changes in the hippocampus in major depressive disorder : contributions of disease and treatment. *J Psychiatry Neurosci*, 35 (5) : 337–343.
 - 29) Martin KP and Wellman CL (2011) NMDA receptor blockade alters stress-induced dendritic remodeling in medial prefrontal cortex. *Cereb Cortex*, 21 (10) : 2366–2373.
 - 30) Menard C, Pfau ML, Hodes GE, et al (2017) Social stress induces neurovascular pathology promoting depression. *Nat Neurosci*, 20 (12) : 1752–1760.
 - 31) Muir J, Lorsch ZS, Ramakrishnan C, et al (2018) In vivo fiber photometry reveals signature of future stress susceptibility in nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology*, 43 (2) : 255–263.
 - 32) Nagai H, de Vivo L, Marshall W, et al (2021) Effects of Severe Sleep Disruption on the Synaptic Ultrastructure of Young Mice. *eNeuro*, 8 (4) : ENEURO.0071-21.2021.
 - 33) Nagai M, Nagai H, Numa C, et al (2020) Stress-induced sleep-like inactivity modulates stress susceptibility in mice. *Sci Rep*, 10 (1) : 19800.
 - 34) Nie X, Kitaoka S, Tanaka K, et al (2018) The innate immune receptors TLR2/4 mediate repeated social defeat stress-induced social avoidance through prefrontal microglial activation. *Neuron*, 99 (3) : 464–479. e7.
 - 35) Numa C, Nagai H, Taniguchi M, et al (2019) Social defeat stress-specific increase in c-Fos expression in the extended amygdala in mice : Involvement of dopamine D1 receptor in the medial prefrontal cortex. *Sci Rep*, 9 (1) : 16670.
 - 36) Ota KT, Liu RJ, Voleti B, et al (2014) REDD1 is essential for stress-induced synaptic loss and depressive behavior. *Nat Med*, 20 (5) : 531–535.
 - 37) Peña CJ, Kronman HG, Walker DM, et al (2017) Early life stress confers lifelong stress susceptibility in mice via ventral tegmental area OTX2. *Science*, 356 (6343) : 1185–1188.
 - 38) Schiepers OJ, Wichers MC and Maes M (2005) Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 29 (2) : 201–217.
 - 39) Schubert PJ, Dorckenwald S, Januszewski M, et al (2022) SyConn2 : dense synaptic connectivity inference for volume electron microscopy. *Nat Methods*, 19 (11) : 1367–1370.
 - 40) Shinohara R, Taniguchi M, Ehrlich AT, et al (2018) Dopamine D1 receptor subtype mediates acute stress-induced dendritic growth in excitatory neurons of the medial prefrontal cortex and contributes to suppression of stress susceptibility in mice. *Mol Psychiatry*

- try, 23 (8) : 1717-1730.
- 41) Tahmasian M, Knight DC, Manoliu A, et al (2013) Aberrant intrinsic connectivity of hippocampus and amygdala overlap in the fronto-insular and dorsomedial-prefrontal cortex in major depressive disorder. *Front Hum Neurosci*, 7 : 639.
- 42) Titze B and Genoud C (2016) Volume scanning electron microscopy for imaging biological ultra-structure. *Biol Cell*, 108 (11) : 307-323.
- 43) Videbech P and Ravnkilde B (2004) Hippocampal volume and depression : a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry*, 161 (11) : 1957-1966.
- 44) Vyas A, Mitra R, Shankaranarayana Rao BS, et al (2002) Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. *J Neurosci*, 22 (15) : 6810-6818.

■ ABSTRACT

Chronic social stress-induced functional and morphological alterations of neurons and their significance

Hirota Nagai

Kobe University Graduate School of Medicine Division of Pharmacology

Patients with depression and rodents exposed to chronic stress exhibit functional and structural changes in diverse brain regions, including atrophy of the prefrontal cortex and hippocampus. Glucocorticoids, systemic inflammation and brain inflammation have been shown to cause region-specific changes in molecular signaling in neurons and alter the activity dynamics of neural networks composed of stress-related brain regions, resulting in depressive-like behaviors. These neural activity dynamics are also altered by the accumulation of environmental factors, which contribute to the formation of vulnerability and resilience to stress. In this paper, I discuss the mechanisms of stress-induced changes in neuronal function and morphology, and introduce an ultrastructural analysis of synapses using three-dimensional electron microscopy which is useful for elucidating the effects of neuronal morphological changes on neural circuit networks. In the future, it will be important to focus on the functional and structural changes in each specific neural circuit due to the accumulation of stress and environmental factors to elucidate the mechanisms of stress pathology and vulnerability and resilience to stress.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 34 (3) : 96-101, 2023)