

【目的】 現代社会において、ストレスをマネジメントし、ストレス緩和策を確立することは我が国の喫緊の課題である。その一方で、「ストレス」と表現される負荷の定義は非常に不明瞭であることに加え、近年ではストレスには、人々にネガティブな影響を与えるストレス（ディストレス：Distress）とポジティブな影響を与えるストレス（ユーストレス：Eustress）が存在することが明らかになってきている。これまで漠然とストレス（負荷）と捉えられていた身体的刺激および社会的刺激が、その程度や、時期、外部環境などによってユーストレスにもディストレスにもなり得ることを示す研究報告が数多くなされるなど、バイオマーカーなどに基づいたストレスの切り分けによる効果的なストレスマネジメントの確立が求められている。そこで本研究では、現代社会におけるヒューマンレジリエンスの確立に貢献することを最終目的として、ストレスの定量的かつ統合的バイオマーカーとしての生体内 DNA 損傷に着目し、DNA 損傷レベルを軸とした良いストレスと悪いストレスを切り分けるためのストレスバイオマーカーパネルを確立することを目指した。

【方法】 本研究では、ディストレスとユーストレスの切り分けを可能とする新規ストレスバイオマーカーパネルを確立し、ポジティブ・ネガティブな影響の両面から心身のストレス状態を DNA 損傷モニタリング等により定量的に計測できる手段の確立を目指した。作製したディストレスおよびユーストレスマウスモデルに対して不安様行動解析を含む様々な行動試験を行うとともに、各マウスから血液、肺、肝臓、胸腺、腎臓などの生体サンプルを採取し、DNA 損傷モニタリングを行った。物理的ストレスに対するストレスバイオマーカー探索においては、力学的ストレスと DNA 損傷応答の相関性についてリアルタイムイメージングによって解析した。さらに、皮膚などに対する機械的圧縮や、皮下腫瘍形成に伴う腫瘍周辺細胞の局所的な圧縮などを想定した *in vitro* での圧縮実験モデルを検討した。

【結果】 慢性的社会的敗北ストレスを暴露したマウスは、うつ様行動等を示すことがすでに報告されているが、DNA 損傷評価を行った結果、一部のリンパ球で明確な DNA 二本鎖切断損傷が検出された。ユーストレスマウスにおける行動試験では、ユーストレスマウス群は標準飼育群と比べて不安様行動の減少が観察された。また、リアルタイムイメージングを用いて細胞の核内空間変化と DNA 損傷修復タンパク質の密度および局在変化を解析した結果、細胞同士の運動による圧縮効果によって核内空間が大きく変化し、それに伴い DNA 損傷修復タンパク質の密度・局在も変化することが示された。ガラスビーズによる細胞への人工的な圧縮実験では、興味深いことに直接圧縮を受けている細胞だけではなく、その周辺の非圧縮細胞においても DNA 損傷修復タンパク質の局在変化が認められた。これらの結果は、細胞への力学的ストレスによって DNA 損傷応答が活性化されることに加え、DNA 損傷活性化に対する力学的刺激のバイスタンダー効果の存在が示唆された。

慢性社会的敗北マウス由来リンパ球における DNA 損傷の検出

