

ストレスの世代間伝播に対抗するためのトランスレーショナルアプローチの活用

Therese A. Rajasekera, Helen J. Chen, Jeffrey D. Galley,
Brett L. Worly, and Tamar L. Gur
オハイオ州立大学医学部 アメリカ

略歴

現職

寄附講座部門長 | Sarah Ross Soter 女性健康研究プログラム

准教授 | 精神医学・行動医学, 神経科学, 産科婦人科学

副部門長 | Medical Scientist Training Program †

オハイオ州立大学医学部

† 米国国立衛生研究所が支援する M.D. と Ph.D. を共に取得できる制度

経歴

2001-2009年 ペンシルバニア大学にて医学博士および神経科学博士号取得

2009-2013年 ペンシルバニア大学病院 精神科レジデント

2015年 米国精神・神経学会認定医

研究目標

Tamar L. Gur 博士は、出生前ストレスが神経発達に及ぼす影響に関するトランスレーショナルリサーチ、特に母体の微生物、胎児のミクログリア、長期的な行動変化に焦点を当てた研究を行う医師・科学者である。周産期精神科医として、彼女の臨床経験を前臨床げっ歯類研究に生かし、出生前ストレス後の母体微生物の変化の役割など、研究室で得られた重要な知見を臨床研究に反映させている。Gur 博士の共同研究プログラムには、妊娠中の母体微生物と子宮内炎症に対する建築環境の影響に関する縦断的研究や、再現可能な免疫学のおよび微生物叢の変化によって引き起こされる社会的行動の低下を実証する出生前ストレスの厳密なげっ歯類モデルがある。神経科学と周産期精神医学に関する彼女の深い造詣は、妊娠という重要な時期に母親と乳児の双方に利益をもたらす新たな介入策を開発することを目的とした強固な実験的アプローチを支えている。Gur 博士の研究は現在、米国心臓協会の戦略的研究ネットワークと米国国立衛生研究所からの2つの R01の資金援助を受けており、過去8年間にわたり K08と R21を含む米国国立衛生研究所からの資金援助を継続的に受けている。最近、オハイオ州立大学医学部の Sarah Ross Soter 女性健康研究プログラムの部門長に任命された Gur 博士は、妊娠、心臓血管の健康、高齢化など、女性の健康に関する関心を高めている。

受賞歴

2014-2016年 NARSAD ‡若手研究者賞「生殖周期におけるエピジェネティック調節に対するストレスと抗うつ薬の影響」

‡現在の Brain & Behavior Research Foundation

2014年 米国不安・うつ病協会 キャリア開発リーダーシップ賞
2015年 オハイオ州立大学医学部功労賞
2017年 Landacre 研究名誉協会 オハイオ州立大学医学部 メンター・オブ・ザ・イヤー賞
2017年 オハイオ州立大学医学部長賞
2018年 生物学的精神医学会トラベルアワード（チェアマンズチョイス）
2020年 オハイオ州立大学医学部 優れた精神医学に対する Henry A. & Amelia T. Nasrallah 賞
2021年 オハイオ州立大学医学部 LSI INSPIRE 賞

要約

背景

出産前の母親へのストレス暴露は、生まれてくる子どもに対して、腸内細菌叢の異常や行動異常の増加などの影響を長期にわたり及ぼす。我々のこれまでの前臨床研究では、母親のマイクロバイオーームとケモカイン CCL2が、長期にわたる神経炎症と社会的行動の低下の重要なメディエーターであると指摘している。そこで今回は、CCL2の役割を明らかにするため、ストレス暴露と母親の腸内細菌叢の乱れに関する前向きコホート研究および前臨床研究を行った。

方法

臨床研究：前向き縦断研究（N=38）を行い、周産期の母体から糞便、膣スワブ検体および臍帯血を採取した。知覚されたストレス尺度（Perceived Stress Scale; PSS）、不安・抑うつ症状の自己評価尺度（The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; CES-D）を評価した。腸内細菌叢の構成割合解析には PacBio の完全長 16S rRNA 遺伝子シーケンシングを用いた。

前臨床試験：胎生 16.5 日齢のマウスに組換え体 CCL2 または生理食塩水の羊膜内投与を行った。母体および胎児の組織中の CCL2 濃度は ELISA 法を用いて測定した。仔マウスの成体期における社会行動は 3 チャンバー社会行動試験によって測定した。

結果

臨床研究：妊娠第 2 三半期において、ストレスの自覚は、*Prevotellaceae* 科（ $r=0.534$ 、 $p=0.015$ ）、*Sneathia* 属（ $r=0.530$ 、 $p=0.016$ ）、*Atopobium* 属（ $r=0.459$ 、 $p=0.042$ ）を含むいくつかの糞便中の日和見菌の相対存在量の増加と関連していた。加えて、抑うつ症状は *Synergistetes* 門の相対存在量の増加と関連していた（ $r=0.461$ 、 $p=0.041$ ）。分娩時では、抑うつ症状は日和見菌の *Sneathia* 属の相対存在量の増加と関連し（ $r=0.710$ 、 $p=0.001$ ）、短鎖脂肪酸を産生する *Peptoniphilus* 属の相対存在量の減少と関連していた（ $r=-0.440$ 、 $p=0.068$ ）。さらに、有益な常在微生物である *Lactobacillus* 属の分娩時の相対存在量は、臍帯血の CCL2 濃度と負の相関を示した（ $n=13$ 、 $r=-0.724$ 、 $p=0.012$ ）。

前臨床試験：羊膜内への CCL2 投与により、胎児の血漿、肝臓および脳において CCL2 が増加した（ $n=6-7$ 、 $p<0.001$ ）。CCL2 に暴露された雌の仔マウスは、対照群と比較して、

前頭前皮質において神経炎症の増加を示した (CCL2、TNF α ; n=6-7 ; p<0.05)。また、対照群では社会的選好を示したのに対して (n=6-7 ; p=0.00029)、同マウスは社会的選好を示さなかった (n=6-7 ; p=0.134)。

結論

ストレスと抑うつ症状は日和見菌の相対存在量の増加と関連していることがわかった。さらに、抑うつ症状は、糞便マイクロバイオーームにおける酪酸産生菌の相対存在量の低下と関連していたが、ストレスではそれとの関連は見られなかった。臍帯血中 CCL2 濃度は糞便中の *Lactobacillus* 属の相対的存在量と負の相関を示し、これは既報と一致するものであった。以上より、これらの知見は、出産前ストレスが母体のマイクロバイオーームに及ぼす影響を実証したこれまでの前臨床および臨床研究を裏付けるものであり、さらにこの関係において重要な役割を果たすと考えられる複数の腸内細菌を提示したことは、既報の内容を発展させたものであると言える。前臨床および臨床研究を活用することにより、出産前ストレスの次世代伝播に関するメカニズムの理解が促進されると期待される。

データの新規性・独自性 (unique data)

ヒトを対象とした研究において認められた CCL2 と乳酸菌の関係に加えて、ストレスとうつ病の関係や妊娠中の病原性細菌に関する未発表データを紹介する。うつ症状と酪酸産生菌に関する未発表データも紹介する。

Harnessing translational approaches to fight the trans-generational transmission of stress

Therese A. Rajasekera, Helen J. Chen, Jeffrey D. Galley, Brett L. Worly,
and Tamar L. Gur

The Ohio State University College of Medicine, USA

Brief curriculum vitae

Current office:

Endowed Director| Soter Women's Health Research Program
Associate Professor| Psychiatry & Behavioral Health, Neuroscience, Obstetrics&Gynecology
Associate Director| Medical Scientist Training Program
The Ohio State University College of Medicine

Education and Training:

2001-2009 Medical School (MD) and Neuroscience Graduate Program (PhD), University of Pennsylvania, Philadelphia, PA
2009-2013 Residency in Psychiatry, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA
2015 Board Certification, American Board of Psychiatry & Neurology

Research Goals:

Dr. Tamar Gur is a Physician Scientist conducting translational research on the impact of prenatal stress on neurodevelopment, focusing specifically on maternal microbes, fetal microglia, and long-term behavioral changes. As a perinatal psychiatrist, she leverages her clinical experience to inform her preclinical rodent research and translates key laboratory findings, such as the role of shifts in maternal microbes following prenatal stress, into clinical studies. Dr. Gur's collaborative research program includes a longitudinal study on the influence of the built environment on maternal microbes and intrauterine inflammation in pregnancy, and a rigorous rodent model of prenatal stress, which demonstrates reproducible reductions in social behavior driven by immunological and microbiome changes. Her deep knowledge of neuroscience and perinatal psychiatry underpins a robust experimental approach aimed at developing new interventions to benefit both mother and infant during the critical period of pregnancy. Dr. Gur's research is currently funded by an American Heart Association's Strategically Focused Research Network (AHA SFRN) and two R01s from National Institutes of Health (NIH), and she has received continuous NIH funding, including a K08 and an R21, over the past eight years. Recently appointed as the Endowed Director of the Soter Women's Health Research Program at Ohio State University

College of Medicine (OSU COM), Dr. Gur's growing interest in women's health spans pregnancy, cardiovascular health, and aging.

Honors and News:

NARSAD Young Investigator award- 2014-2016 "The effect of stress and antidepressants on epigenetic regulation in the reproductive cycle"

Career Development Leadership Award-Anxiety and Depression Association of America

Faculty Achievement Award- The Ohio State University College of Medicine-2015

Landacre Research Honor Society, The Ohio State University College of Medicine. Mentor of the Year Award- 2017

Dean's First Award- 2017- The Ohio State University College of Medicine

Travel Award-Chairman's Choice- Society of Biological Psychiatry-2018

Henry A. and Amelia T. Nasrallah Award for Research Excellence in Psychiatry-2020- OSU COM

LSI INSPIRE Award-2021-OSU COM

Abstract

Background

Exposure to prenatal stress has long term consequences on offspring including aberrant gut microbiome and increased behavioral abnormalities. Our previous preclinical work pinpoints the maternal microbiome and the chemokine CCL2 as key mediators of long term neuroinflammation and reductions in social behavior. Here we address whether disrupted maternal gut microbiome extends into a prospective cohort study, and identify a key role for CCL2 in both clinical and preclinical work.

Methods: Clinical Study: A prospective longitudinal study (N=38) was performed in the peripartum period with maternal fecal and vaginal swabs and cord blood collected. Assessment included measures of perceived stress (PSS), anxiety, depression (CESD). PacBio full-length 16S rRNA sequencing was used to identify microbial communities. **Preclinical Study:** Intra-amniotic injections of recombinant CCL2 or saline were performed on E16.5. Concentration of CCL2 in maternal and fetal tissues was measured by ELISA. Social behavior was measured in adulthood in the 3-chamber social approach paradigm.

Results

Clinical: During the 2nd trimester, perceived stress was associated with increased relative abundance of several opportunistic fecal taxa, including the Prevotellaceae family ($r=0.534$, $p=0.015$), Sneathia ($r=0.530$, $p=0.016$), and Atopobium ($r=0.459$, $p=0.042$). Additionally, depressive symptoms were associated with increased relative

abundance of the phylum Synergistetes ($r=0.461$, $p=0.041$). At delivery, depressive symptoms were associated with increased relative abundance of opportunistic microbe *Sneathia* ($r=0.710$, $p=0.001$) and decreased relative abundance of the short chain fatty acid producer *Peptoniphilus* ($r=-0.440$, $p=0.068$). Furthermore, relative abundance of the beneficial commensal microbe *Lactobacillus* at delivery was negatively correlated with umbilical cord concentration of CCL2 ($n=13$, $r=-0.724$, $p=0.012$).

Preclinical: Following injection of CCL2 into the amniotic sac, CCL2 was increased in the fetal plasma, fetal liver, and fetal brain ($n=6-7$; $p < 0.001$). Female offspring exposed to CCL2 demonstrated increased neuroinflammation in prefrontal cortex (CCL2, TNF α ; $n=6-7$; $p<0.05$) and did not exhibit social preference ($n=6-7$; $p = 0.134$), in contrast to the control group ($n=6-7$; $p = 0.00029$).

Conclusion

We found stress and depressive symptoms to be associated with increased relative abundance of opportunistic pathogens. In addition, depressive symptoms, but not stress was associated with lower relative abundance of butyrate-producing genera in the fecal microbiome. In concordance with previous literature, we found umbilical CCL2 concentration to be negatively correlated with relative abundance of fecal *Lactobacilli*. Taken together, these findings underscore previous preclinical and clinical work demonstrating the effects of prenatal stress on the maternal microbiome and extend the literature by offering several taxa which may serve a critical role in this relationship. Leveraging preclinical and clinical research can expedite our mechanistic understanding of how prenatal stress is transmitted to the next generation.

Unique Data

I will present unpublished data on the relationship between CCL2 and *Lactobacillus* in a human study, as well as the relationship between stress and depression and pathogenic taxa in pregnant people. Unpublished data on depressive symptoms and butyrate-producing microbes will also be presented.