

脳内の発光メッセンジャー：ストレスが不安を消すパラドックス

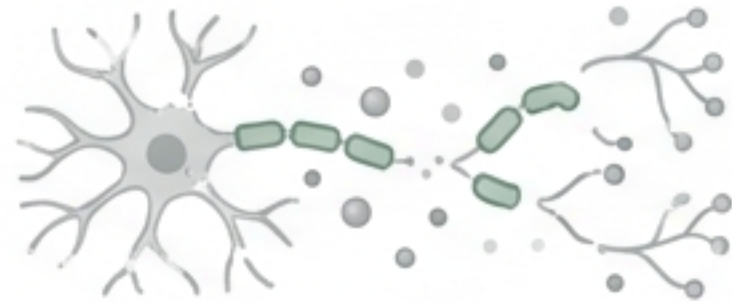
急性ストレス下で脳が自らを守る「細胞外小胞 (BDEV)」の分子メカニズム

READ-AND-SHARE VISUAL SUMMARY OF "STRESS-INDUCED BRAIN EXTRACELLULAR VESICLES AMELIORATE ANXIETY BEHAVIOR" (MIZOHATA ET AL., 2025)

ストレスのパラドックス：「適応」か「障害」か

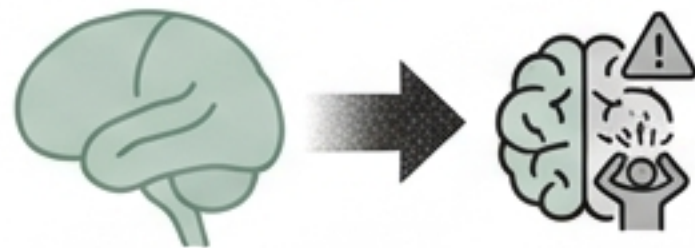
慢性ストレス (Chronic Stress)

長期間の曝露



長期間の曝露が発常しての曝露、寝悪は慢性ストレスと脳の状態を持つ巨大なナリジオシユゲルを惹減

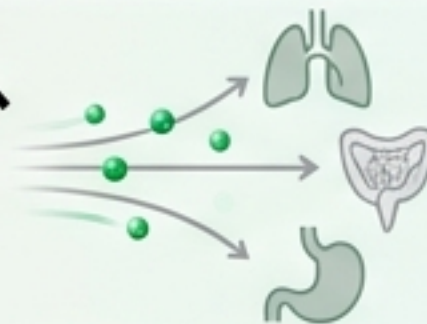
不安障害の最大のリスクファクター



脳機能への不可逆的ダメージ

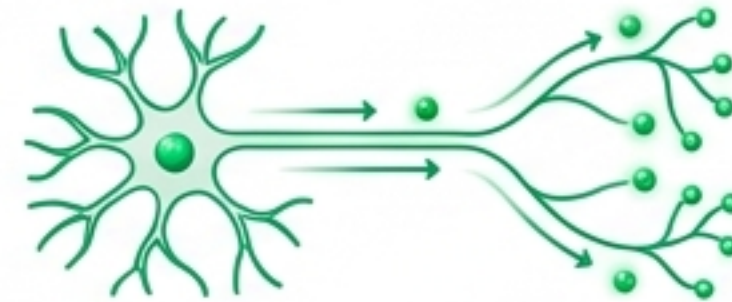


仮説: 脳はストレスを感知した際、全身に『抗不安』のシグナルを送信しているのではないか？



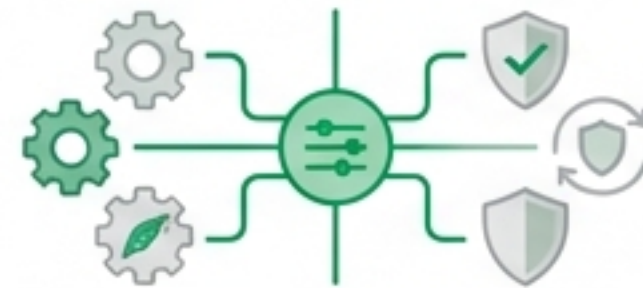
急性ストレス (Acute Stress)

一時的な負荷 (本研究では1時間の拘束水浸)



一時的な負荷 (本研究では1時間の拘束水浸) 急性ストレス。本研究ででは時研究ではなか法別発したの秘密

ホメオスタシスを維持するための適応・防衛メカニズムのトリガー

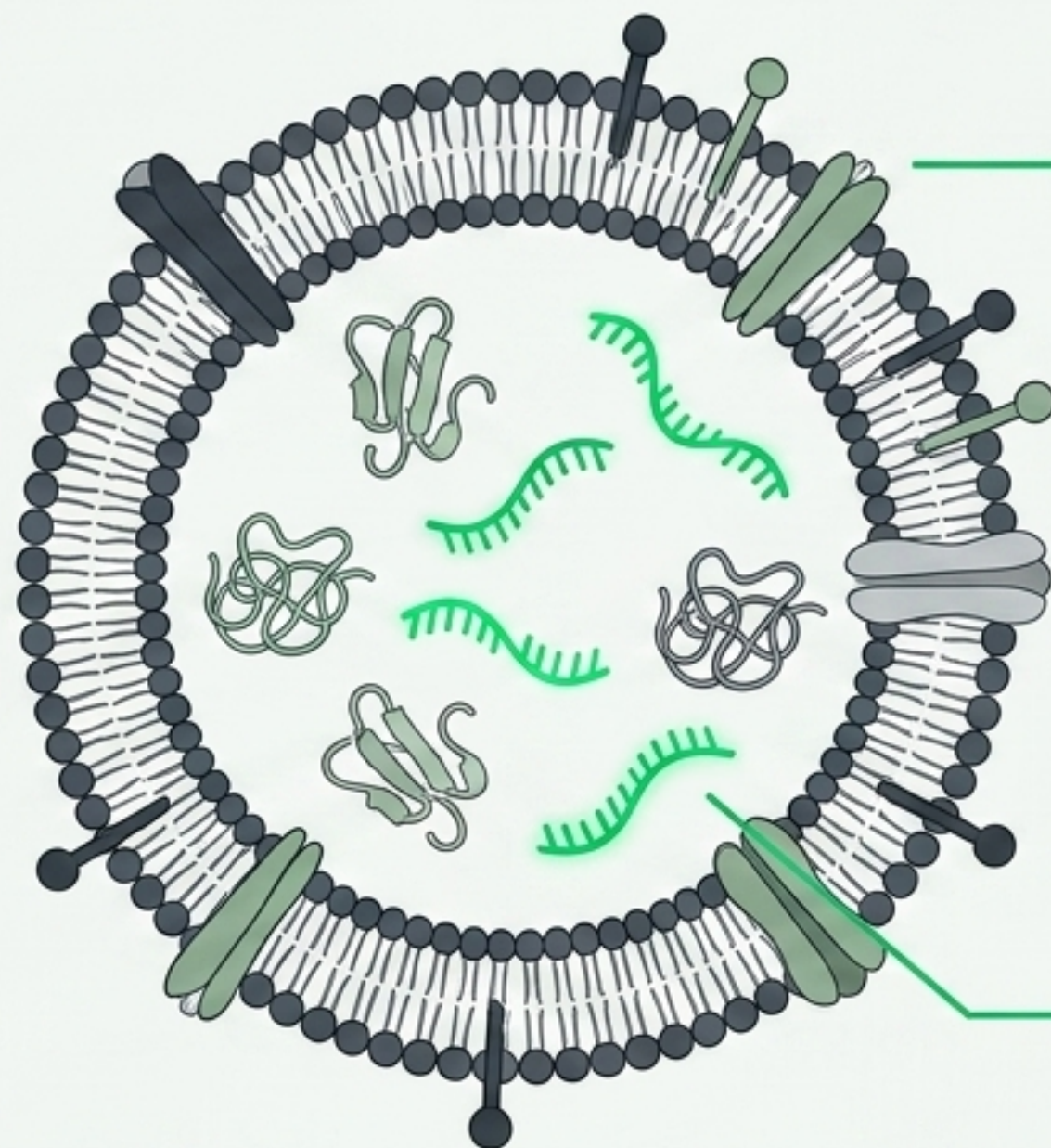


なぜ、どのようにして脳は自らを守るのか？



容疑者の特定：脳由来細胞外小胞 (BDEVs)

サイズ: 50~200 nmのナノカプセル



出自: ニューロンなど中枢神経系から分泌 (血中を循環)

積荷 (Cargo): タンパク質やmiRNA (遺伝子の発現を制御する短いRNA)

Key Insight: BDEVは、遠く離れた細胞へ遺伝子レベルの「指示」を届けるための、脳専用のマイクロメッセンジャーである。

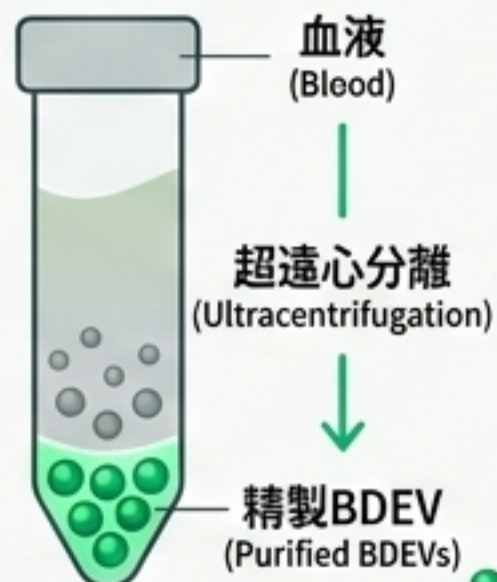
仮説の検証プロセス： ストレスの「液性伝播」を追う

1. 付与 (Stress)



ドナー・マウスに1時間の急性ストレス（拘束水浸）を付与。

2. 抽出 (Isolation)



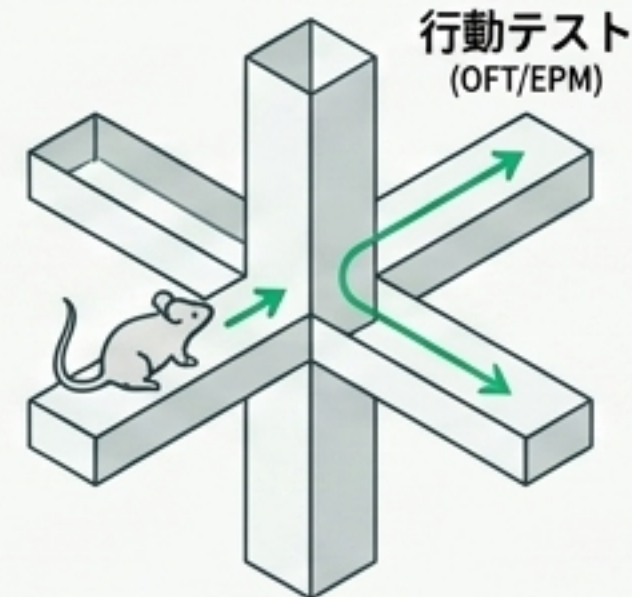
血液を採取し、超遠心分離と免疫沈降（抗CD171抗体）によりBDEVのみを精製。

3. 投与 (Injection)

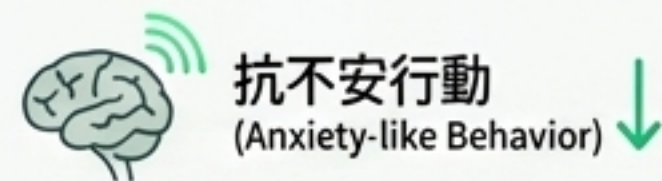


ストレスを受けていない別のレシピエント・マウスへ静脈内 (iv) および脳室内 (icv) 投与。

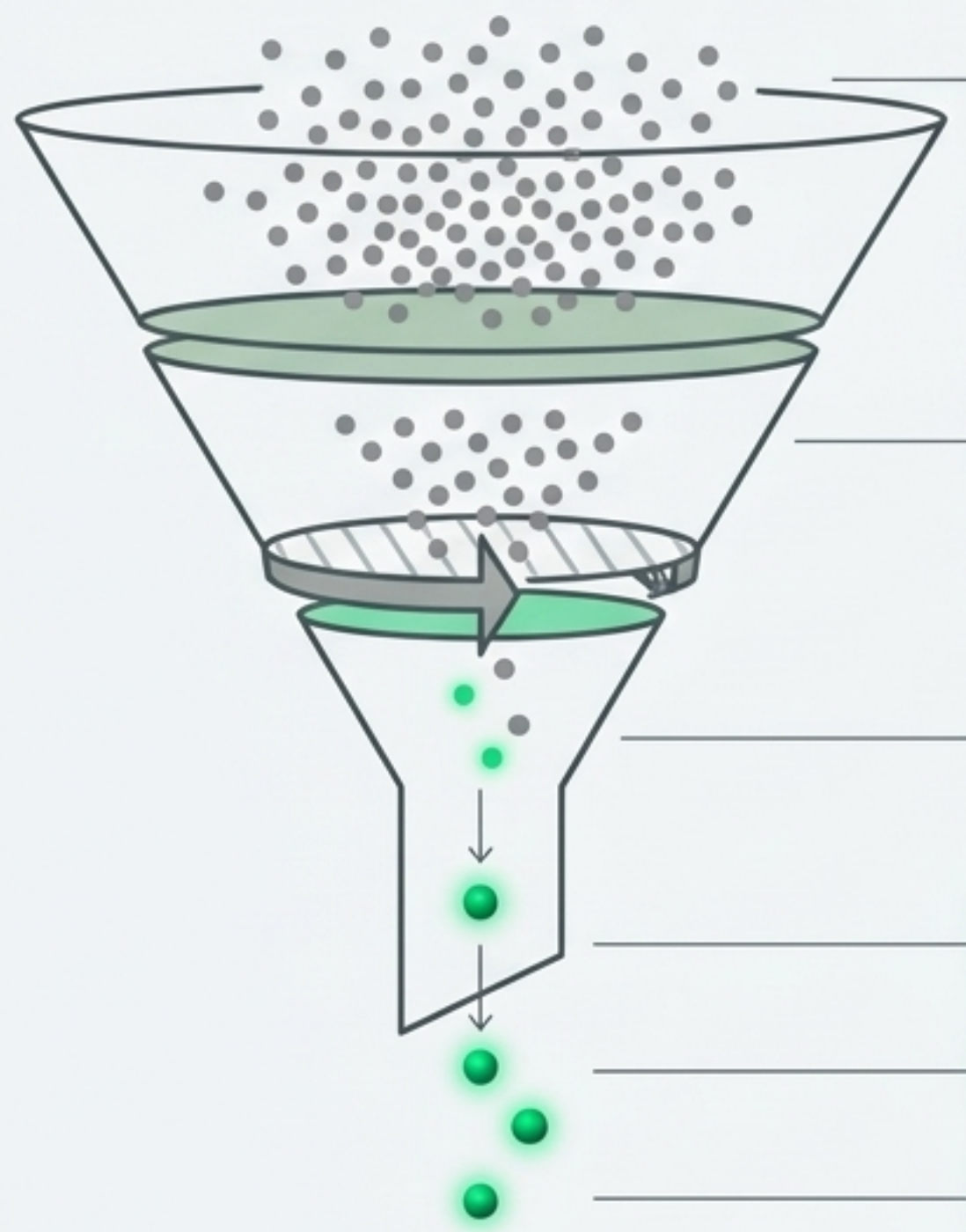
4. 評価 (Observation)



24時間後、行動テスト (OFT/EPM) で不安レベルを測定。



積荷の変化：量は変わらず、 中身（メッセージ）が変わる



Step 1: 65 miRNAs

マイクロアレイ解析により、
ストレス下で変動したmiRNA群。
※BDEVの総分泌量自体は変化していない。

Step 2: 26 miRNAs

ヒトにも相同（ホモログ）が存在し、
臨床的意義があるもの。

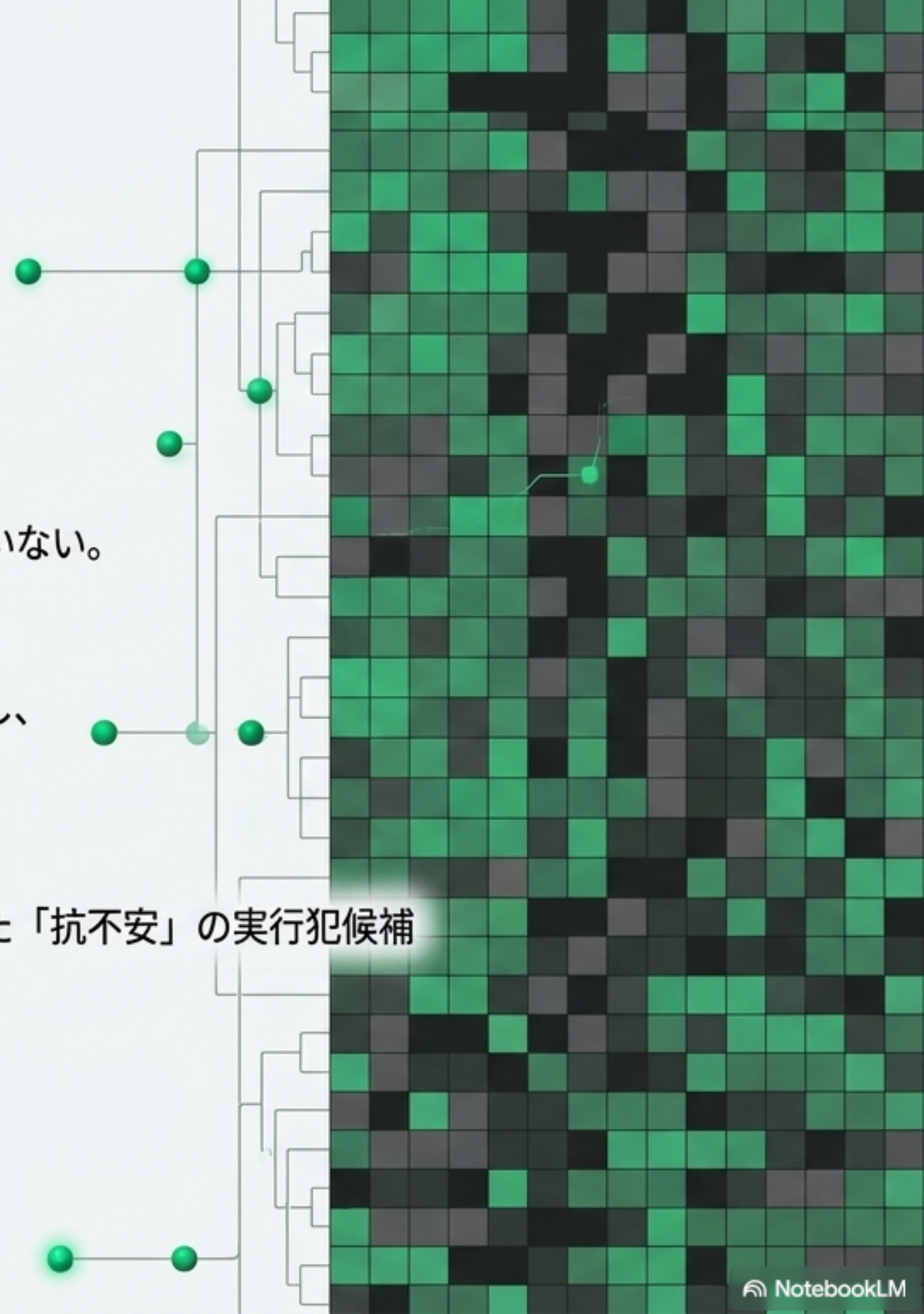
Step 3: 3 Key Targets

ストレス時に有意に発現が増加した「抗不安」の実行犯候補

miR-199a-3p

miR-99b-3p

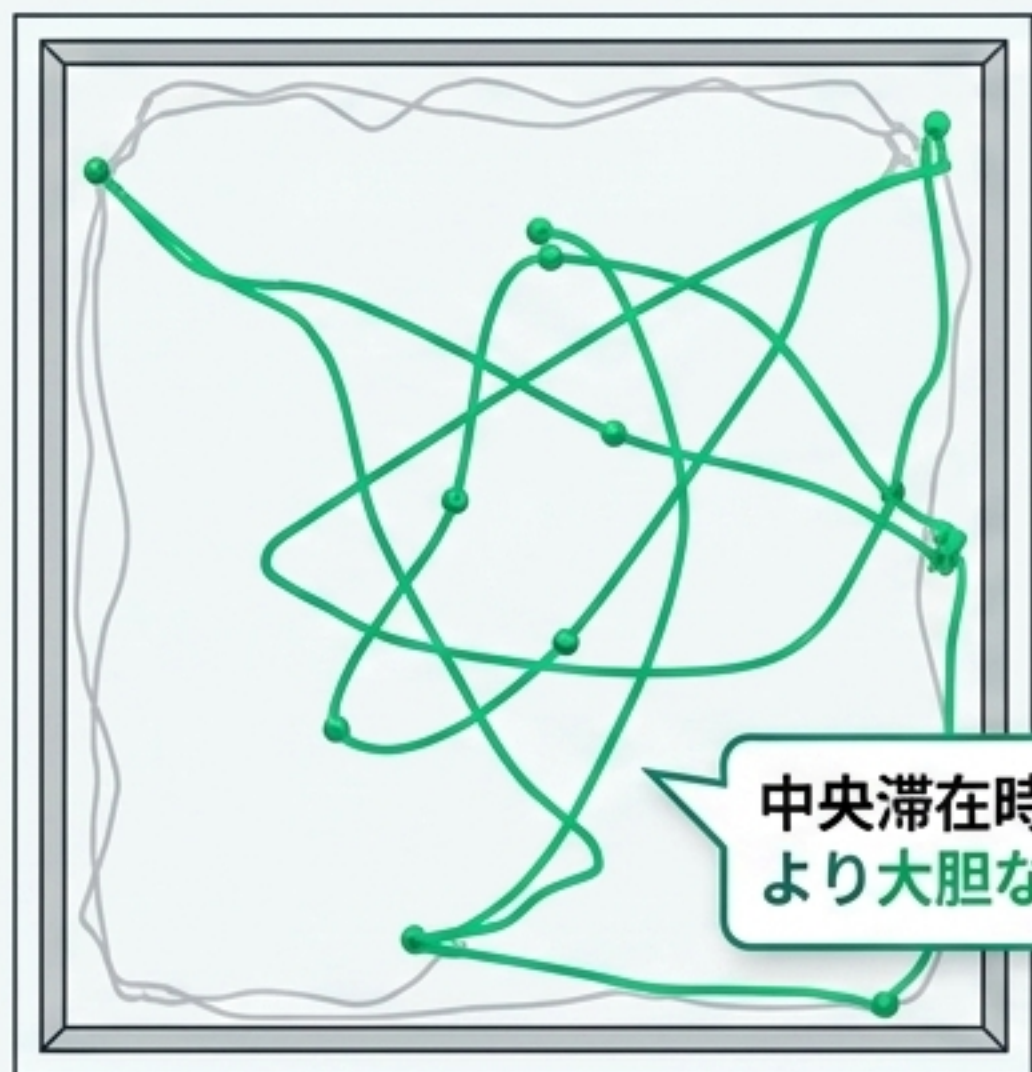
miR-140-5p



マクロレベルの証拠：劇的な不安行動の改善

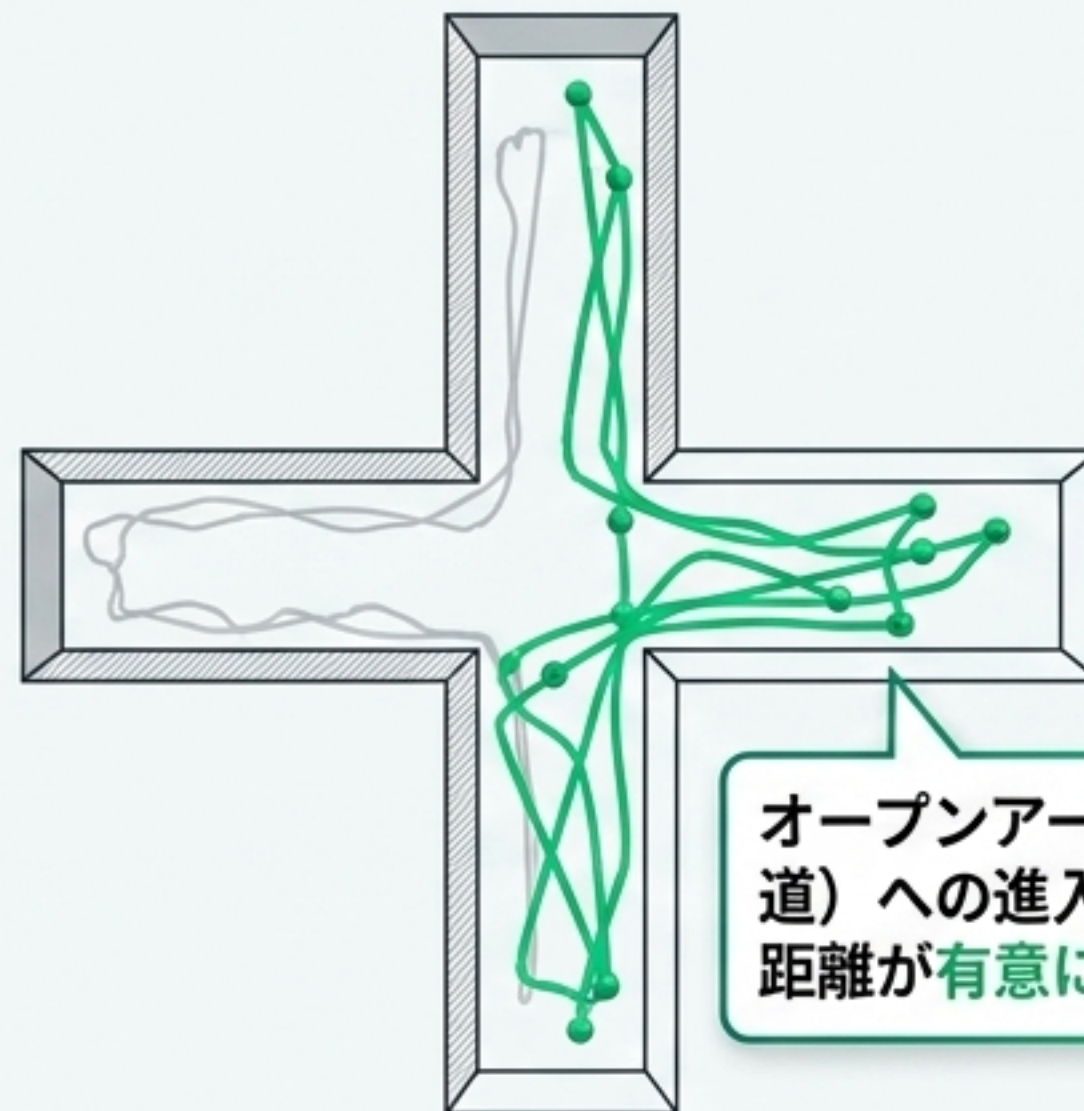
Behavioral Evaluation Dashboard

OFT (オープンフィールド試験)



中央滞在時間が有意に増加。
より大胆な探索行動。

EPM (高架式十字迷路試験)



オープンアーム (危険な道) への進入回数・移動距離が有意に増加。

Conclusion: Stress-BDEVは、中枢神経に直接作用し、マウスの不安を明確に解除した。

決定的な証拠：「3つのmiRNA」が抗不安のトリガー

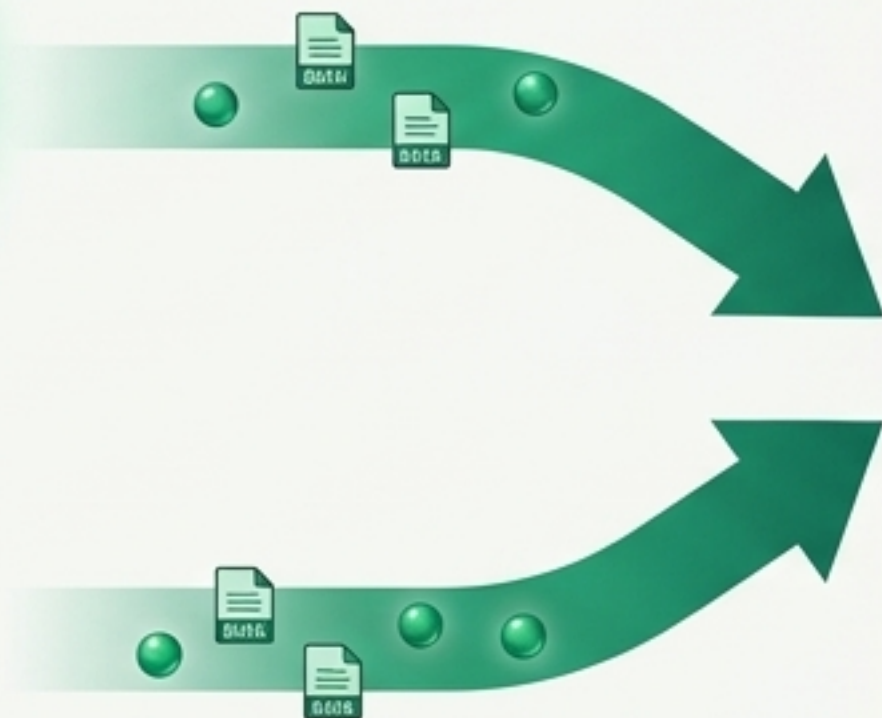
BDEVのカプセル自体が重要なのか、それとも中身のmiRNAが重要なのか？

BDEV丸ごとの投与



人工合成した3種の
miRNA mimicのみ
の投与

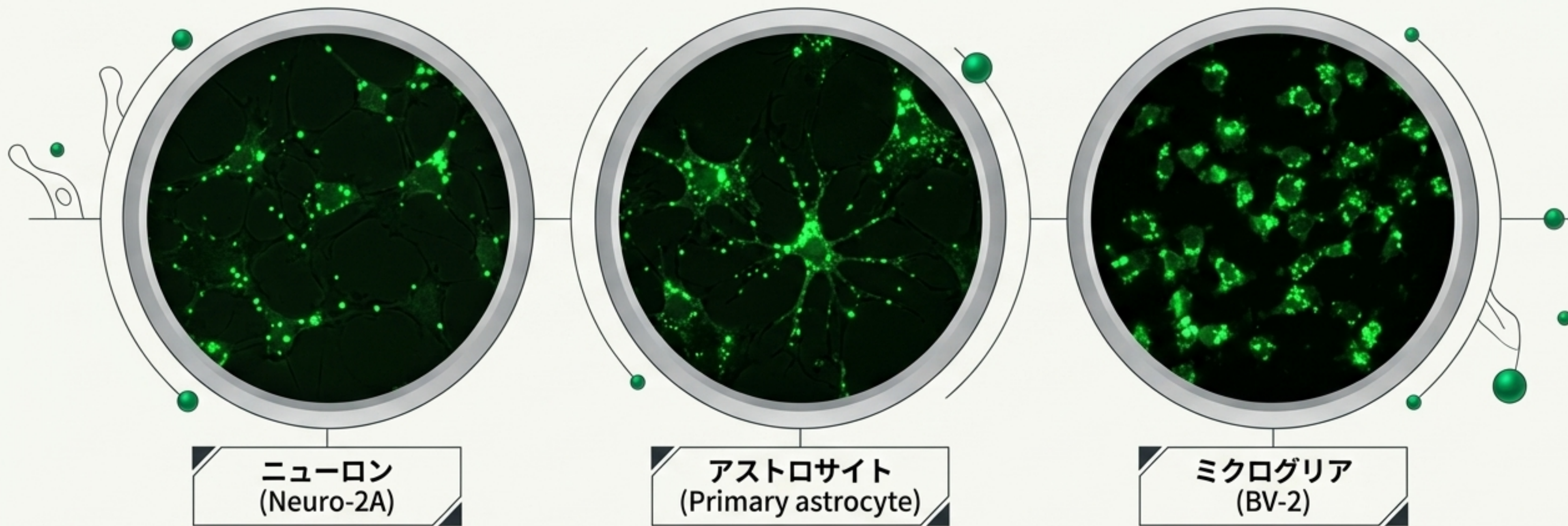
(miR-199a-3p, 99b-3p, 140-5p)



結果: EPMでの抗不安
効果を完全に再現

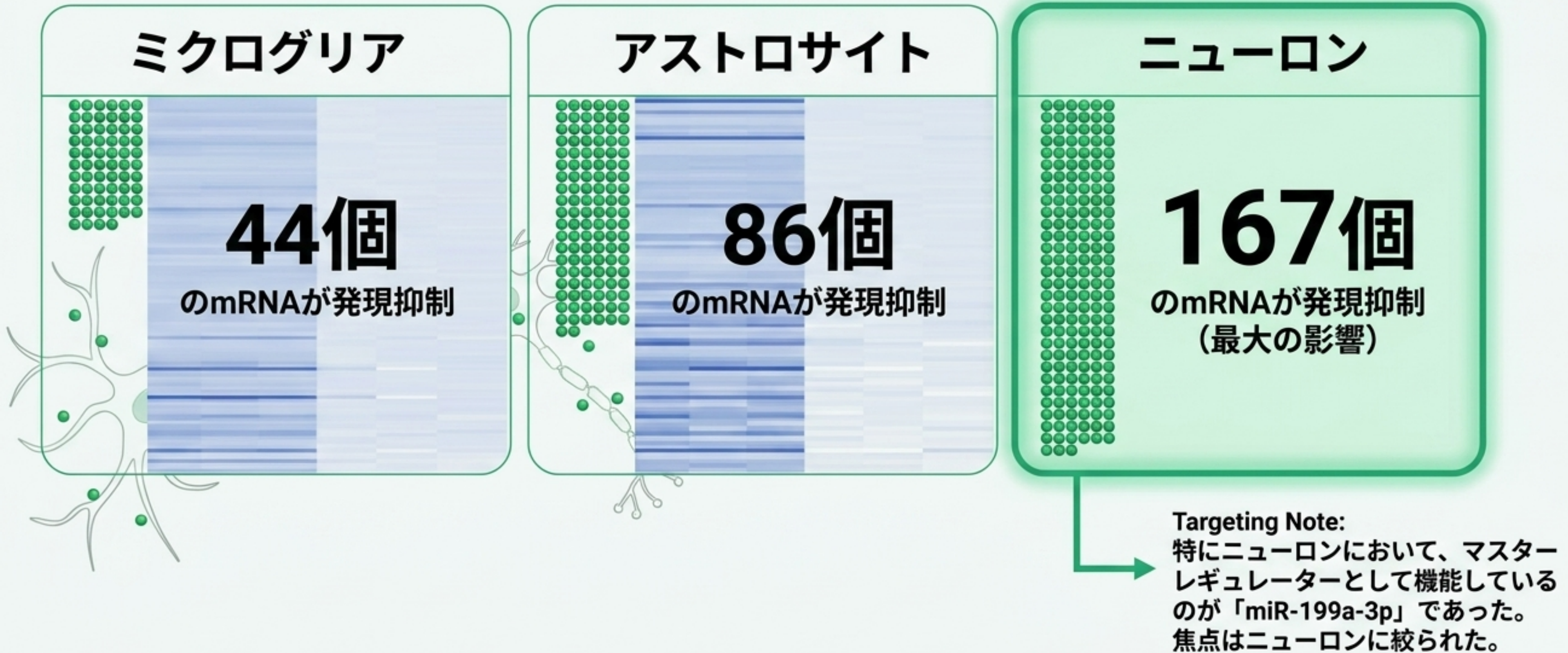
Insight: 抗不安効果の実行犯は間違いなくこの「3つのマイクロRNA」である。

現場検証：脳内のすべての主要細胞がパケットを受信

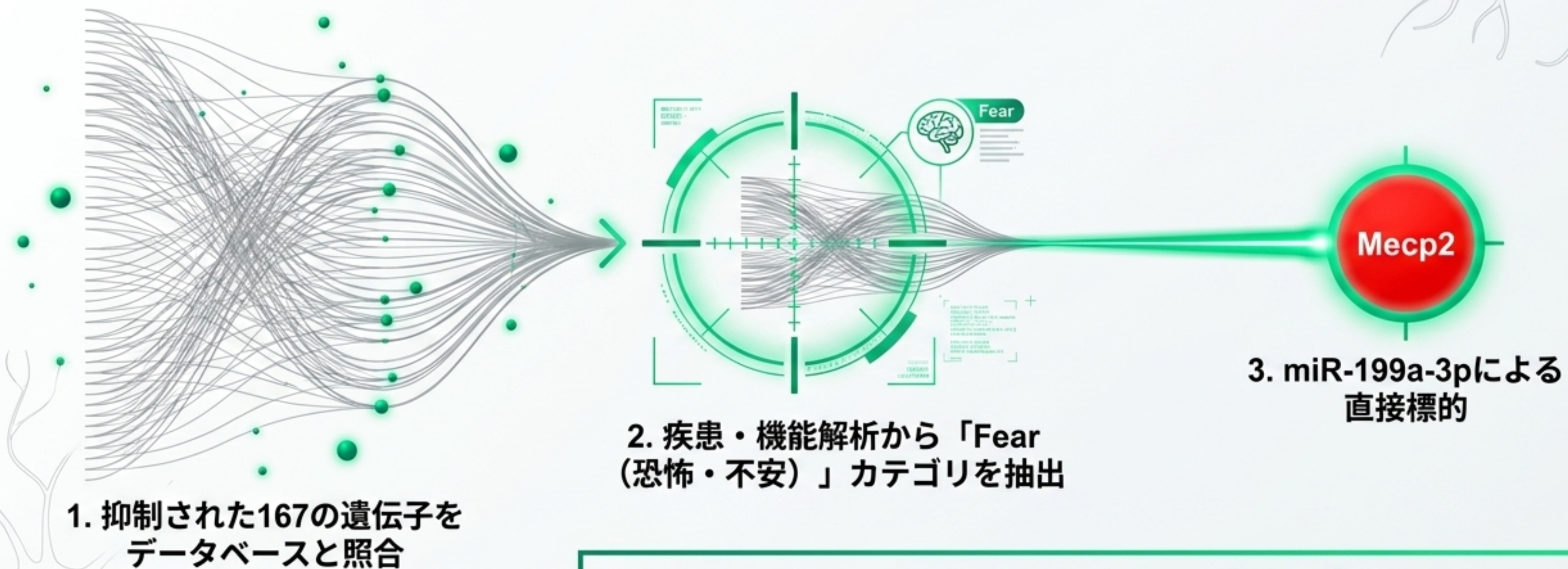


Key Finding: 蛍光色素で標識したBDEVは、特定の細胞だけでなく、これら3つの主要な細胞すべてに取り込まれる（パケット通信を受信する）ことが確認された。

反応の差異：ニューロンで起きる大規模な遺伝子 子サイレンシング



標的の特定：「恐怖」を司る遺伝子 Mecp2 へのロックオン



結果: miR-199a-3pが直接的な標的としている唯一の恐怖関連遺伝子が「Mecp2」であることが判明。

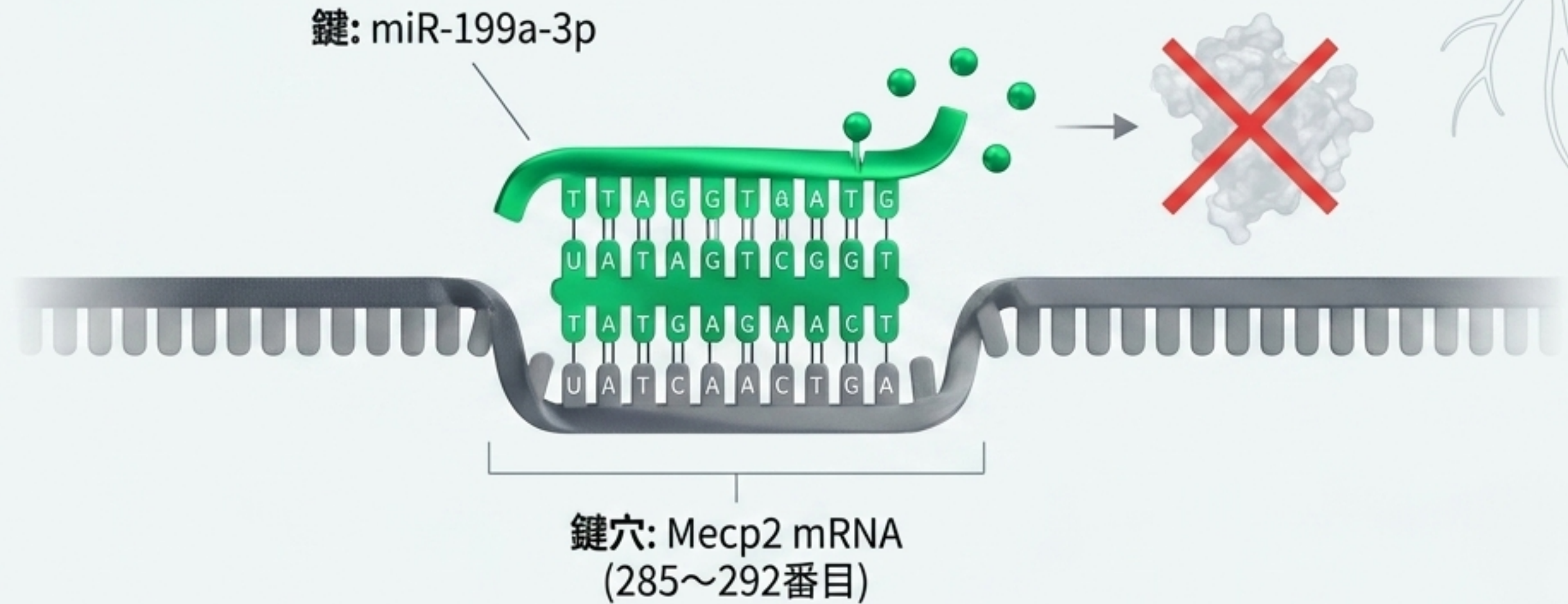
手口の解明：物理的結合によるタンパク質翻訳のブロック

Mechanism:

鍵穴: Mecp2 mRNAの特定配列

鍵: miR-199a-3p

証明: 変異を導入して「鍵穴」の形を変えると、miR-199a-3pは結合できず、抑制効果が完全に消失した(3' UTRレポーターアッセイによる証明)。



Insight: これは間接的な影響ではなく、特定のmiRNAによる「直接的かつ物理的な遺伝子のシャットダウン」である。

全体像の統合 (The Resilience Pathway)



1. 感知 (Sense)

脳が急性ストレスを感知。

2. カプセル化 (Pack)

高濃度のmiR-199a-3pを
血中・脳内へ放出。

3. 受信 (Receive)

遠隔地のニューロンが
BDEVを取り込む。

4. シャットダウン (Block)

miR-199a-3pが恐怖遺伝子
Mecp2を直接ブロック。

5. 適応 (Adapt)

個体レベルでの劇的な
「抗不安効果」の発現。

謎解きの先へ：生体が持つ究極の防衛プログラム



Takeaways

急性ストレスは単なる「ダメージ」ではなく、脳が自らを守り、不安を和らげるための高度な「適応プログラム」を起動するスイッチであった。

BDEVという極小の「メッセンジャー」は、そのプログラムを個体全体に伝播させるための生体ネットワークである。

Future Horizon

この自然のメカニズムを応用することで、エクソソームや特定のmiRNA (miR-199a-3pなど) を利用した、副作用の少ない革新的な精神疾患治療やストレス緩和法への道が開かれる。