

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料  
〔平成30年度研究進捗評価用〕

平成27年度採択分  
平成30年3月26日現在

社会性の形成・維持を司る神経内分泌機構の解明

Neuroendocrinology of Social Behavior

課題番号：15H05724

小川 園子 (OGAWA SONOKO)

筑波大学・人間系・教授



研究の概要

エストロゲン受容体、アルファ( $ER\alpha$ )とベータ( $ER\beta$ )は、雌雄各々において、性ステロイドホルモンによる性に特徴的な社会行動の発現制御に重要な役割を果たしている。本研究では、 $ER\alpha$ および $ER\beta$ の役割分担や作用機序について、最先端の解析手法を用いて社会行動神経ネットワークという枠組みで理解することにより、社会性の形成と維持を司る脳内機構の解明に迫る。

研究分野：神経科学・行動神経内分泌学

キーワード：社会行動、エストロゲン受容体、性分化、個体差、神経ネットワーク

1. 研究開始当初の背景

自身を取り巻く他個体（人）と行動的、情動的関係性を築くこと、すなわち「社会性の形成と維持」は、ヒトを含め多くの動物種にとって根幹的な問題であり、その神経生物学的基盤を理解することは極めて重要である。個体間にみられる対他個体行動、すなわち「社会行動」は、時期特異的、性特異的、脳領域特異的に働く性ステロイドホルモンの働きによりその発現が制御される。主に雄の精巣から分泌されるテストステロンや主に雌の卵巣から分泌されるエストラジオールは、脳内で各々、アンドロゲン受容体、エストロゲン受容体に作用するが、テストステロンは、脳内で酵素アロマターゼにより17 $\beta$ -エストラジオールに不可逆的に代謝変換された後にはエストロゲン受容体へ作用する。したがって、脳内に局在する2種のエストロゲン受容体、アルファ( $ER\alpha$ )とベータ( $ER\beta$ )は、雌雄各々において、性ステロイドホルモンによる性に特徴的な社会行動の発現制御に重要な役割を果たしている。社会行動神経ネットワークを構成する諸領域におけるこれら2種の受容体の分布・発現はわかっているものの、性ステロイドホルモンの働きによる性に特徴的な社会行動表出の制御に全体としてどのように関わっているのかについては未だその大部分が不明のままである。

2. 研究の目的

本研究では、「脳内のどこに局在する」、「ど

の受容体に」、「どのように」作用して、(1)社会行動の表出を司る神経系を構築し、(2)適応的な行動の表出を支え、(3)性差、個体差を生み出すのかを明らかにすることを目的とする。特に、性ホルモンが持つ活性作用（成長した脳に作用して、脳機能の生理学的・生化学的な調節を行い行動の発現の制御に関わる）と、形成作用（発達途上に脳組織の性特異的な構築に関わり脳の性分化を決定づける）に着目し、その作用様式・機序を神経ネットワークという枠組みで理解することにより、社会性の形成と維持を司る脳内機構の解明に迫る。

3. 研究の方法

(1)siRNA-AAVを用いた脳部位特異的な $ER\alpha$ 、 $ER\beta$ 発現ノックダウン(KD)手法を用いて、雌雄のマウスの社会行動制御に果たす脳部位を同定する。

(2)通常のKD法に加えて、可逆的に遺伝子発現をKDすることのできるsiRNA-AAV手法を新たに開発し、妥当性、有効性を検証した上で、発達途上の特定の時期や、妊娠・授乳期の特定の時期での脳部位特異的な $ER\alpha$ あるいは $ER\beta$ 発現のKDの効果についての組織学的解析および行動解析を進める。

(3) $ER\alpha$ -Creマウスを導入(Jax Lab)すると共に、 $ER\beta$ -Creマウスを新たに作製し、社会行動制御に果たす $ER\alpha$ 、 $ER\beta$ の役割の理解に向けて、(a) $ER\alpha$ 、 $ER\beta$ 発現神経細胞の神経投射領域の解析、(b)光遺伝学、DREADD法を

用いた ER $\alpha$ 、ER $\beta$ 発現細胞の神経活動の操作による行動の変容の解析、(c)ファイバーフォトメトリーを用いたカルシウムイメージング法による社会行動表出中の ER $\alpha$ 、ER $\beta$ 発現細胞の神経活動の測定を行う。

(4)ER の遺伝的多型と社会行動との関係を解析することにより、社会行動の個体 (人) 差に寄与する内分泌関連要因の同定を試みる。

#### 4. これまでの成果

これまでの約 3 年間の研究により、当初設定した4つのサブテーマについて、基礎データを集積および新規に立ち上げた解析手法の有効性の検証が進み、全体として順調に研究が進展した。

**サブテーマ①**：性ステロイドホルモンの「活性作用」による社会行動神経ネットワーク機能制御におけるステロイドホルモン受容体の役割の同定とその脳内作用機構の解明

(1)脳部位特異的な ER $\beta$ の欠損が雄マウスの性行動、攻撃行動や選好性に及ぼす影響の同定

(2)ER $\beta$ -RFPTg マウスの作製とその妥当性の検証

(3)ER $\beta$ -Cre マウスの作製とその妥当性の検証、オプトジェネティクス実験への適用

(4)ER $\alpha$ -Cre マウスを用いた社会行動中の ER $\alpha$ 陽性細胞の神経活動のファイバーフォトメトリー記録法の確立

**サブテーマ②**：性ステロイドホルモンの「形成作用」による社会行動神経ネットワーク構築におけるステロイドホルモン受容体の役割の同定とその脳内作用機構の解明

(1)思春期における内側扁桃体での ER $\alpha$ 、ER $\beta$ 欠損が成体期での雄マウスの行動表出に及ぼす効果の同定

(2)ER の遺伝子発現を「脳部位特異的」および「時期特異的」にノックダウンする手法の確立

**サブテーマ③**：雌に特有な社会行動の発現調節におけるステロイドホルモン受容体の役割の同定とその脳内作用機構の解明

(1)背側縫線核 (DRN) での ER $\beta$  遺伝子欠損が雌マウスの性行動におよぼす影響の同定

(2)内側視索前野、内側扁桃体での ER $\alpha$ 、ER $\beta$  遺伝子欠損が授乳期雌マウスの行動におよぼす影響の同定

**サブテーマ④**：社会性行動の個体差の要因となる内分泌関連遺伝子の多型プロファイルの解析

(1)日本産野生マウス系統 MSM と C57BL/6 における ER $\alpha$ および ER $\beta$ の遺伝子の多型解析に基づいた遺伝子改変したマウスの作製

#### 5. 今後の計画

これまでの3年間で築き上げてきた研究基盤に立脚し、個体の一生を通して ER $\alpha$ と ER $\beta$ の働きによって社会行動の神経ネットワークを構成する個々のパーツがどのように制御され、最終的に雌雄各々の性に特徴的な行動の表出に至るのかについての解析を進める。それによって、性ステロイドホルモンによる社会行動の制御の包括的理解を深め、今後の行動神経科学・行動神経内分泌学研究の指針となる「性ステロイドホルモンによる社会行動制御の脳内地図」を作りあげることを目指す。

#### 6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

Horii Y, Nagasawa T, Sakakibara H, Takahashi A, Tanave A, Matsumoto Y, Nagayama H, Yoshimi K, Yasuda MT, \*Shimoi K, \*Koide T. 2017 Hierarchy in the home cage affects behaviour and gene expression in group-housed C57BL/6 male mice. *Scientific Reports* 7: 6991.

Sano K, Nakata M, Musatov S, Sakamoto T, Morishita M, Tsukahara S, \*Ogawa S. 2016 Pubertal activation of estrogen receptor in the medial amygdala is essential for the full expression of male social behavior in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 113: 7632-7637.

Nakata M, Sano K, Musatov S, Yamaguchi N, Sakamoto T, \*Ogawa S. 2016 Effects of pre-pubertal or adult site-specific knockdown of estrogen receptor  $\beta$  in the medial preoptic area and medial amygdala on social behaviors in male mice. *eNeuro*, 3(2) e01555-15.2016 1-14.

Moe Y, Kyi-Tha-Thu C, Tanaka T, Ito H, Yahashi S, Matsuda KI, Kawata M, Katsuura G, Iwashige F, Sakata I, Akune A, Inui A, Sakai T, Ogawa S, \*Tsukahara S. 2016 A sexually dimorphic area of the dorsal hypothalamus in mice and common marmosets. *Endocrinology*. 157: 4817-4828.

ホームページ等

<http://www.kansei.tsukuba.ac.jp/~ogawala/b/>

<http://www.kansei.tsukuba.ac.jp/~ogawala/b/?lang=en>