

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K18969

研究課題名(和文)雄の性行動による情動調節機構の解明

研究課題名(英文)Emotion regulation in male sexual behavior

研究代表者

松下 博昭(Matsushita, Hiroaki)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：60732394

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：雄の性行動には情動を調節する作用がある。しかし、その詳細な分子機構は不明である。本研究では、雄の性行動による情動調節機構を解析した。雄の性行動によって海馬で変化するタンパク質をウエスタンブロット法により解析し、転写因子CREBリン酸化の増加が認められた。CREBリン酸化の増加は、MAPキナーゼ阻害剤の投与により阻害された。また雄の性行動により、CREBによって発現が調節されているタンパク質であるBDNFの発現が増加した。BDNFは、情動や記憶・学習と関連があることが明らかになっている。本研究から、雄の性行動による情動調節には海馬におけるCREB経路の活性化が関与していることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Mating has positive effects on both physical and social wellbeing of individuals such as anxiolytic and anti-depressant effects in a number of mammalian species, including humans and rodents. These beneficial effects are brought about by both hormonal and neurophysiological changes. However, the molecular mechanisms regulating these effects are not completely understood. In our study, sexual behavior produced antidepressant-like behavior in male mice as evidenced by lower immobility time in the forced swim test compared to controls. There was also an increase in the phosphorylation of cAMP response element binding protein (CREB) in their hippocampi. Application of MEK inhibitor inhibited the phosphorylation of CREB in the hippocampus induced by male sexual behavior. Non-sexual behavior had no effect on CREB phosphorylation. These findings suggest that male sexual behavior has antidepressant effects through phosphorylation of CREB in the hippocampus in male mice.

研究分野：生理学

キーワード：情動行動 性行動

### 1. 研究開始当初の背景

オキシトシンは、分娩時における子宮の収縮および授乳時における乳汁の分泌を促進することが古くから知られているペプチドホルモンだが、近年、脳内での作用が注目されている。オキシトシン受容体は、視床下部、側坐核、扁桃体および海馬など脳内に広く分布しており、情動、生殖および社会行動などを調節している。またオキシトシン受容体は、うつ病、不安障害、自閉症スペクトラム障害などの精神疾患との関連が報告されている。

我々の共同研究者である独レーゲンスブルグ大学の Neumann ID らのグループが、性行動中の雄ラットの脳内でオキシトシンの分泌が増加することを明らかにした。そこで、我々は雄の性行動にはオキシトシンを介した情動の調節作用があるのではないかと考えた。そして、雄の性行動による情動調節作用を明らかにした。しかし、雄の性行動中の脳内で働き情動行動を調節する詳細な分子機構は不明である。

### 2. 研究の目的

雄の性行動は、繁殖行動としてだけでなく、情動や社会行動を調節する作用がある。しかし、その詳細な分子機構、特に脳内のシグナル伝達機構は、我々が明らかにしたオキシトシン系以外は不明である。性行動中の脳は、極めて高い活動状態にあり、オキシトシン系以外にも働き、シグナル伝達系を活性化していると考えられる。

本研究では、雄の性行動に応答した脳内のタンパク質の発現変化を質量分析法および分子生物学的手法を用いて解明する。本研究により情動行動を制御する新しい機構やタンパク質の同定が可能である。さらに、それらの作用を制御することにより、大きな社会問題となっているうつ病や不安障害などの新たな治療戦略を開拓することができる。

### 3. 研究の方法

本研究では、雄の性行動に応答した脳内の分子機構を質量分析法および分子生物学的手法を用いて解析した。

まず雌と性行動後の雄マウスの脳を急性摘出して抽出液を作成した。次に、二次元電気泳動して、泳動スポットに違いが出たものを質量分析し、情動行動に関連するタンパク質かどうかを解析した。また、雌と性行動後の雄の海馬や大脳皮質抽出液を用いてウエスタンブロット法により神経細胞内のシグナル伝達系や情動行動に関連するタンパク質を解析した。非性行動の雄マウスでも同様の実験を実施した。非性行動では、小さな穴の空いた

透明なアクリル板を雄と雌マウスの間に置き、性行動群と同一の時間同居させた。これにより、視覚、聴覚、嗅覚を介した刺激ではなく、雌との物理的な接触が重要かどうかを明らかにできる。情動行動に関連するタンパク質が見つかった場合には、阻害剤を用いて作用機序を解析した。

さらに、雄マウスの性行動によるうつ様行動への影響を強制水泳試験により解析した。強制水泳試験は、マウスやラットを用いた抗うつ薬の評価に用いられている試験である。

### 4. 研究成果

雌マウスと性行動後の雄の脳を二次元電気泳動後に質量分析し、神経細胞の情報伝達に関わるタンパク質の発現が認められた。それらのタンパク質の中でも、我々は神経系に発現し、シナプス小胞の局在を制御するタンパク質に注目している。

次に、雄の性行動によって海馬で変化するタンパク質をウエスタンブロット法により解析し、転写因子である CREB (cAMP response element binding protein) リン酸化の増加が認められた。非性行動の雄マウスでは、CREB リン酸化の増加が認められなかった。このことから、雌マウスとの性行動による作用には、物理的な接触が重要であることが明らかになった。CREB リン酸化の増加は、MAP (mitogen-activated protein) キナーゼ阻害剤の投与により阻害された。また、雄の性行動により、CREB によって発現が調節されているタンパク質である脳由来神経栄養因子 BDNF (brain-derived neurotrophic factor) の発現が増加した。BDNF は、マウスやラットを用いた研究から情動や記憶・学習と関連があることが明らかになっている。

さらに、性行動後の雄マウスでは、強制水泳試験における無動時間を減少したことから、うつ様行動が減少した。他にもウエスタンブロット法を用いた研究から、雄の性行動による情動調節に関連する可能性があるタンパク質が得られている。

本研究から、雄の性行動による情動調節には、海馬における CREB 経路の活性化が関与していることが示唆された。本研究は、うつ病や不安障害などの新たな治療戦略を開拓するものである。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 1 件)

Hein Min Latt, Hiroaki Matsushita,

Miku Morino, Yuuri Koga, Hiroyuki Michiue, Teiichi Nishiki, Kazuhito Tomizawa, Hideki Matsui: Oxytocin Inhibits Corticosterone-induced Apoptosis in Primary Hippocampal Neurons. Neuroscience. 2018; 379: 383-389. doi: 10.1016/j.neuroscience.2018.03.025. 査読有

〔学会発表〕(計 6 件)

Hein Min Latt, Hiroaki Matsushita, Yuuri Koga, Hiroyuki Michiue, Teiichi Nishiki, Hideki Matsui. Sildenafil exerts antianxiety-like effect in male mice via oxytocin. 26th Annual Meeting of the International Behavioral Neuroscience Society, June 26-30, 2017, The Grand Prince Hotel, Hiroshima city.

Hein Min Latt, Aki Sato, Yuuri Koga, Hiroaki Matsushita, Hiroyuki Michiue, Atsushi Fujimura, Teiichi Nishiki, Hideki Matsui. Oxytocin prevents corticosterone-induced dendritic atrophy in mouse hippocampal neurons. 第 69 回日本生理学会中国・四国地方会、2017 年 10 月 28 日-2017 年 10 月 29 日、徳島大学病院 日亜メディカルホール(徳島市)

佐藤亜紀、ヘインミンラット、松下博昭、道上宏之、西木禎一、松井秀樹: オキシトシンは海馬神経細胞におけるコルチコステロン誘導性の樹状突起の萎縮を抑制する。第 94 回日本生理学会大会、2017 年 3 月 28 日-2017 年 3 月 30 日、アクトシティ浜松(浜松市)

Hein Min Latt, Miku Morino, Yuuri Koga, Hiroaki Matsushita, Hiroyuki Michiue, Teiichi Nishiki, Hideki Matsui: Neuroprotective effect of oxytocin on corticosterone-induced apoptosis in mouse hippocampal neurons. 第 68 回日本生理学会中国四国地方会、2016 年 11 月 5 日-2016 年 11 月 6 日、岡山大学鹿田キャンパス Junko Fukutake Hall(岡山市)

Hein Min Latt, Hiroaki Matsushita, Taiki Omatsu, Mitsuhiro Matsuzaki, Hiroyuki Michiue, Teiichi Nishiki, Hideki Matsui: Antianxiety-like effect of sildenafil via oxytocin signaling pathway. 第 39 回日本神経科学大会、2016 年 7 月 20 日-2016 年 7 月 22 日、パシフィコ横浜(横浜市)

ラットヘインミン、森野未来、佐藤亜紀、松下博昭、道上宏之、西木禎一、松井秀樹: オキシトシンはコルチコステロン誘導性アポトーシスから神経細胞を保護する。第 93 回日本生理学会大会、2016 年 3 月 22 日-2016 年 3 月 24 日、札幌コンベンションセンター(札幌市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等  
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・細胞生理学  
<http://seiri1.med.okayama-u.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松下 博昭(MATSUSHITA, Hiroaki)  
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号: 60732394

(2) 研究分担者

( )

研究者番号:

(3) 連携研究者

( )

研究者番号:

(4) 研究協力者

松井 秀樹(MATSUI, Hideki)

ヘインミンラット (Hein Min Latt)