

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K04493

研究課題名(和文) 周産期女性の感情障害発症メカニズムに関する基礎研究

研究課題名(英文) Fundamental research of the onset mechanism of emotional disorders in perinatal women.

研究代表者

富原 一哉 (TOMIHARA, Kazuya)

鹿児島大学・法文教育学域法文学系・教授

研究者番号：00272146

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：女性ホルモンであるエストロゲンは、その濃度や作用期間に応じて、メスマウスの情動関連行動に抑制と亢進の対極的作用をもたらす。本研究では、2つの核内エストロゲン受容体(ER)サブタイプが、どの脳部位において活性化されてこれらの行動変容を起こすのかを、アデノ随伴ウイルスを使った遺伝子発現抑制の手法を用いて検討することとした。その結果、エストロゲンの情動関連行動抑制効果には扁桃体内側核のER α や視床下部室傍核のER β が関与する可能性が示唆されたが、高用量エストロゲン慢性処置による情動関連行動亢進効果については、複数の脳部位のERが相互作用しながら関与していることが推察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

女性は男性の2倍程度抑うつや不安などの気分障害に罹患しやすく、特に周産期にはその傾向が顕著となる。メスマウスの情動行動調節に様々な脳部位のエストロゲン受容体の機能が関与している可能性を示唆した本研究の結果は、「産後うつ」などの周産期の女性の感情障害の発症メカニズムの解明や、性特異的な感情障害の治療法の開発に広く貢献するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Estrogens, which are female hormones, result in the suppression and enhancement of the emotional behavior of the female mouse depending on the concentration and action period. In this study, using adeno-associated viruses to suppress the gene expression of two nuclear estrogen receptor (ER) subtypes, we tried to clarify which brain site is involved in these behavioral transformations. As a result, it was suggested that ER α in the medial nucleus of the amygdala and ER β in the paraventricular nucleus of the hypothalamus might be involved in the suppressing effects of emotion. However, since knockdown of gene expression of ER in only one brain site did not have any effect on the enhancement of emotional behavior, it was speculated that there is interaction between ERs in multiple brain sites.

研究分野：実験心理学

キーワード：エストロゲン 産後うつ マウス 恐怖条件づけ 不安 周産期 遺伝子発現抑制 神経内分泌メカニズム

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

不安や抑うつなどの感情障害は女性の方が発症率が高く、特に月経期や産後、あるいは更年期など、性腺ホルモンの変動が大きい時期にその脆弱性が高まる (Kessler & Walters, 1998; Seeman, 1997)。したがって、女性の感情障害に対する脆弱性には、エストロゲンなどの性腺ホルモンが大きく関与しているものと考えられる。一方、げっ歯類を用いた実験的研究では、エストロゲン投与は情動関連行動の抑制と亢進の対極的效果を示し、そのメカニズムも不明とされてきた。我々はこれまで、エストロゲンの対極的效果には、そこで用いられた用量や作用期間等が関係しており、行動的発情をもたらす量のエストロゲンの単回投与と比較的低容量の慢性投与は情動関連行動の抑制を引き起こすが、妊娠期のホルモン状態に近い高用量の慢性投与は、逆に情動関連行動の増大を引き起こすことを明らかとした (畑地・富原, 2011; Tomihara et al, 2009)。一方、単回や低用量慢性投与のエストロゲンによる情動関連行動の抑制は、更年期や月経期の精神症状の生起に関与すると考えられており、比較的多くの研究が行われている (Reviewed by Wolf and Frye, 2006)。そこで、我々は情動関連行動亢進メカニズムについて中心的に探索することとし、2つのエストロゲン受容体 (ER) サブタイプのうち、情動亢進効果には主に ER α が、情動抑制効果には ER β が関与していること確認した (Tomihara & Okawa, 2014)。これらの結果を踏まえ、エストロゲンの情動関連行動調節の神経内分泌メカニズムを解明するためには、各関連脳領域の ER 活性操作を行い、その結果としてエストロゲンの情動関連行動調節がどのように変化するか検討することとした。また、合わせて、周産期の感情障害の動物モデルとしての妥当性を確認するため、メスマウスの手掛かり刺激特異的な恐怖反応学習や非嫌悪性の刺激を用いた物体再認学習に対する estradiol 慢性処置の効果も検討することとした。

2. 研究の目的

本研究は、エストロゲンの慢性的な循環レベルの向上が、どの脳部位において作用して行動変容を起こすのか、その行動神経内分泌メカニズムを解明することを目的とした。また、合わせて、慢性エストロゲン投与が様々な学習に及ぼす作用を検討することにより、周産期の感情障害の動物モデルとしての妥当性も確認した。本研究で得られた知見は、「産後うつ」などの周産期の女性の感情障害の発症メカニズムの解明や、性別特異的な感情障害の治療法の開発に貢献するものと考えられる。

3. 研究の方法

本研究では、情動関連行動の制御に関与すると考えられ、かつエストロゲン受容体を豊富に発現する脳領域である扁桃核、視床下部に焦点を当て、メスマウスの各領域の ER α および ER β を選択的に発現阻害することで、高用量エストロゲン慢性投与による情動関連行動亢進の責任部位を明らかとすることを試みた。各 ER 発現阻害には、ER α あるいは ER β の siRNA 遺伝子を組み込んだアデノ随伴ウイルスベクター (AAV) を用いた (Musatov, et al, 2006, 2007)。また、これらの実験に先行して、周産期の感情障害の動物モデルとしての妥当性の確認のため、手掛かり刺激特異的な恐怖反応学習や非嫌悪性の刺激を用いた物体再認学習に対する estradiol 慢性処置の効果も検討した。

4. 研究成果

(1) 手掛かり刺激特異的な恐怖反応学習を行わせた場合は、高用量 estradiol を慢性投与された卵巣切除メスマウスは、低用量 estradiol 投与群や溶媒投与統制群の Maus よりも、手がかり刺激に対して高い恐怖反応を示す傾向にあった (図 1)。したがって、高用量 estradiol 慢性投与による恐怖学習の亢進は、恐怖を経験した文脈との連合に限定されたものではなく、むしろ恐怖反応全体を亢進することにより生じると考えられる。

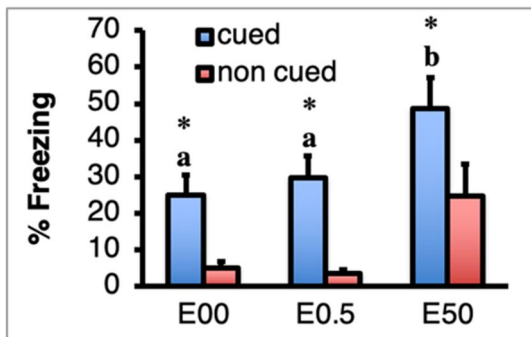


図 1 手がかり恐怖条件づけテスト時のすくみ反応。異なるアルファベットが付記されている群間には有意な差がある ($p < .05$)。また、*が付記されている群では、cued phase と non cued phase 間で有意な差がある ($p < .001$)。

(2) 恐怖学習の亢進が、エストロゲンによる一般的な学習機能への影響でないことを確認するため、嫌悪性刺激を用いない学習である物体再認テストにおいても、高用量エストロゲン慢性投与により学習成績が向上するかを検討した。その結果、エストロゲンを投与した群でのみ物体学習が確認されたことから、エストロゲンの慢性投与はその用量に関わらず非嫌悪性の学習を促進すると考えられた。一方、嫌悪性の学習である恐怖学習に関しては、比較的高用量のエストロゲンを慢性投与した場合にのみその亢進が顕著であることから、一般的な学習の促進とは異なるメカニズムを考慮する必要があることが確認された(図2)。

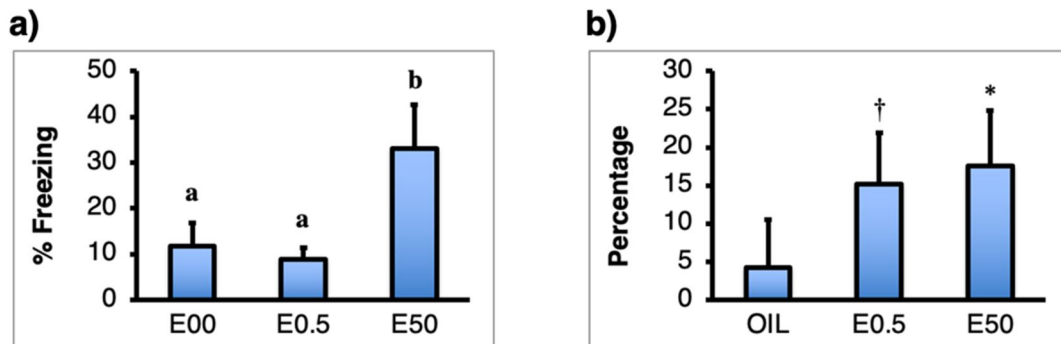


図2 文脈恐怖条件づけテスト時のすくみ反応の相対生起時間 (a: 異なるアルファベットが付記されている群間には有意な差がある ($p < .05$)) と物体再認テストにおける馴化試行の探索時間を基準とした時のテスト試行での新規物体探索時間の増加量 (b: * $p < .05$, † $p < .10$ (0を基準値))。

(3) 2つのエストロゲン受容体サブタイプ $ER\alpha$, β 遺伝子に相補的な shRNA を発現するアデノ随伴ウイルスベクター(AAV)を用いて扁桃体内側核のノックダウン (KD) を行い、エストロゲンの情動調節作用における扁桃体内側核 $ER\alpha$, β の役割を解明することとした。その結果、 $ER\alpha$ KD 処置ではメスマウスの恐怖学習等の情動関連行動に有意な差異は得られなかった。一方、 $ER\beta$ KD 処置を受けたマウスは、統制群と比較して、手がかり恐怖条件づけ課題において高い条件性恐怖反応を示すことが明らかとなった。この結果は、扁桃体内側核の $ER\beta$ 発現阻害により、エストロゲンの不安抑制効果が減少した可能性を示唆している。一方、性的匂い探索行動など、性線ホルモンにより影響を受ける他の行動的側面には、 $ER\beta$ 発現阻害の効果は認められなかった。したがって、扁桃体内側核 $ER\beta$ 発現阻害の効果は情動関連行動に比較的限定されたものと考えられる。

(4) 視床下部の室傍核の ER がエストロゲンによる不安亢進に及ぼす役割を明らかにするため、 ER の mRNA に相補的な塩基配列を組み込んだアデノ随伴ウイルス(AAV)の投与によって室傍核の ER の発現を阻害し、その後の高用量エストロゲン投与による不安亢進作用に対する影響を検討した。その結果、高用量エストロゲン処置による不安や恐怖の亢進に対しては、 ER KD 処置の効果は示されなかったが、低用量エストロゲン処置の情動関連行動抑制効果は、視床下部の室傍核の ER KD 処置によって減弱される傾向にあった。したがって、低用量エストロゲン処置の情動関連行動抑制効果には、これまで確認されてきた ER だけでなく、 ER も関与する可能性が示唆された。

総合して、エストロゲンの情動関連行動抑制効果には扁桃体内側核の ER や視床下部室傍核の ER が関与する可能性が示唆されたが、一方、高用量エストロゲン慢性処置による情動関連行動亢進効果については、単独部位の ER KD 処置の影響が示されなかったことから、複数の脳部位の相互作用が関与することが推察される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yui K. Matsumoto, Masanori Kasai, Kazuya Tomihara	4. 巻 13(5)
2. 論文標題 The enhancement effect of estradiol on contextual fear conditioning in female mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 e0197441
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0197441	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Sagoshi S., Maejima S., Morishita M., Takenawa S., Otubo A., Takanami K., Sakamoto T., Sakamoto H., Tsukahara S., Ogawa S.	4. 巻 438
2. 論文標題 Detection and Characterization of Estrogen Receptor Beta Expression in the Brain with Newly Developed Transgenic Mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 182-197
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/J.NEUROSCIENCE.2020.04.047	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 小川園子・佐野一広	4. 巻 51
2. 論文標題 性ステロイドホルモンによる社会行動神経ネットワークの構築と機能調節	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 41-43
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 1件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 松元幸平・浜島香織・富原一哉
2. 発表標題 マウスの救援行動の性差の検討
3. 学会等名 九州心理学会第80回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋口拓・井上朋子・富原一哉
2. 発表標題 周産期女性の気分障害およびうつ病脆弱性モデルマウスの妥当性の検討
3. 学会等名 九州心理学会第79回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuya Tomihara
2. 発表標題 Estrogenic regulation of conditioned fear learning in female mice
3. 学会等名 The Third Sino-Japan Symposium on the Frontier of Behavioral Neuroendocrinology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富原一哉
2. 発表標題 メスマウスの恐怖条件づけ学習に対するestradiol慢性投与の効果
3. 学会等名 行動2017 (日本動物心理学会・日本動物行動学会・応用動物行動学会・日本家畜管理学会・日本行動神経内分泌研究会合同大会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 富原一哉, 西原千尋, 黒木久幸
2. 発表標題 母仔分離と豊かな環境刺激が雌マウスの行動発達に及ぼす影響
3. 学会等名 日本心理学会第81回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 富原一哉
2. 発表標題 メスマウスの物体再認学習に及ぼすエストロゲンの効果
3. 学会等名 九州心理学会第78回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ogawa S., Sagoshi S., and Takanawa S.
2. 発表標題 Expression and function of estrogen receptor beta in social behavioral neural networks in mice.
3. 学会等名 FENS 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 富原一哉	4. 発行年 2019年
2. 出版社 弘文堂	5. 総ページ数 16
3. 書名 感情と動機 遠藤久久(編) 『看護を学ぶ人のための心理学』第4章 Pp.52-67	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	小川 園子 (OGAWA Sonoko) (50396610)	筑波大学・人間系・教授 (12102)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	菅野 康太 (KANNO Kouta) (80722470)	鹿児島大学・法文教育学域法文学系・准教授 (17701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関