

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K10048

研究課題名(和文) パーソナリティー形成におけるヘッジホッグシグナルの役割

研究課題名(英文) The role of hedgehog signaling in personality formation

研究代表者

内川 英紀 (Uchikawa, Hideki)

千葉大学・大学院医学研究院・特任講師

研究者番号：80618059

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：胎児期からヘッジホッグ(Shh)シグナルが亢進しているGorlin症候群のパーソナリティーについて、ヒトとモデルマウスにおいて検討した。ヒトでは日本語版Temperamnt and Character Inventoryを用いた調査でセロトニンに関連のある損害回避の有意な低下がみられ、セロトニンとの関係が大きい扁桃体は左側が有意に縮小していた。モデルマウスでは脳内のセロトニンとその代謝産物5HIAAで負の相関がみられ、扁桃体は左側が有意に拡大していた。行動実験では恐怖反応が少ない傾向であった。パーソナリティー形成においてShhシグナルはセロトニン代謝を通して重要な役割があることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

発生過程や腫瘍形成において重要な役割のあるソニックヘッジホッグ(Shh)シグナルのパーソナリティー形成への関与について研究した。胎児期から出生後もShhシグナルが亢進しているGorlin症候群患者やそのモデルマウスを対象に調査や実験を行い、Shhシグナルはパーソナリティー形成においてセロトニン代謝を通して重要な役割があることが示唆された。この研究からパーソナリティー形成の機序解明の一助となり、さらにはパーソナリティーに関する医療的もしくは社会的問題に役立つことが期待される。

研究成果の概要(英文)：The personality of Gorlin syndrome who experienced increased sonic hedgehog (Shh) signaling from the prenatal period was investigated in humans and model mice. In humans, a study using the Japanese version of Temperamnt and Character Inventory, showed significantly lower harm avoidance related to serotonin in patients with Gorlin syndrome. The left amygdala volume, which is closely related to serotonin, was significantly reduced in these patients. In model mice, there was a negative correlation between serotonin and its metabolite 5HIAA in the brain, and the amygdala volume was significantly enlarged on the left side. Behavioral experiments tended to have less fear response. It was suggested that the Shh signaling plays an important role in personality formation through serotonin metabolism.

研究分野：小児神経学

キーワード：ヘッジホッグシグナル Gorlin症候群 パーソナリティー セロトニン 扁桃体 損害回避

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

社会的背景とともに医療技術の進歩により、神経科学的なパーソナリティー研究が多数報告されている。パーソナリティーはCloninger理論によると気質と性格からなり、気質は遺伝的な要素が大きく神経伝達物質との関連性が強いと言われている。

神経伝達物質産生細胞の発生に重要な役割を担っているものの一つにSonic Hedgehog (Shh) シグナルがある。神経皮膚症候群の一つであるGorlin症候群は、Shhシグナルの抑制因子であるPatched遺伝子の変異により発症する。Gorlin症候群患者では胎児期からShhシグナルが亢進した状態を維持している。

2. 研究の目的

胎児期から出生後もShhシグナルの亢進がつづいているGorlin症候群のパーソナリティーについて、ヒト症例とモデルマウスで検討することで、パーソナリティー形成におけるShhシグナルの役割について解明していくことを目的とする。

3. 研究の方法

(1) Gorlin症候群患者のパーソナリティー調査

Gorlin症候群患者14例(男性7例・女性7例、年齢中央値25.2歳)とコントロール20例(男性10例・女性10例、年齢中央値27.9歳)に対し、日本語版Temperament and Character Inventory(TCI)を用いてパーソナリティーの特徴を調査した。

(2) Gorlin症候群患者の扁桃体体積の解析

Gorlin症候群患者6例(男性5例・女性1例、年齢中央値13.9歳)とコントロール6例(男性5例・女性1例、年齢中央値13.7歳)のMRI画像から画像処理ソフトを用いて扁桃体の体積を測定した。

(3) Gorlin症候群モデルマウス脳組織の神経伝達物質濃度測定

Patched遺伝子のヘテロ接合変異のあるGorlin症候群モデルマウス4匹(オス2匹・メス2匹)と野生型マウス4匹(オス2匹・メス2匹)8週令の脳組織におけるドーパミン、セロトニン、5HIAAの濃度を測定した。

(4) Gorlin症候群モデルマウスにおける行動解析

Gorlin症候群モデルマウス4匹(オス3匹・メス1匹)と野生型マウス4匹(オス1匹・メス3匹)10週令において、手がかり恐怖条件付け試験を行い、音を手がかりとしてすくみ反応時間を測定した。

(5) Gorlin症候群モデルマウスの脳形態の解析

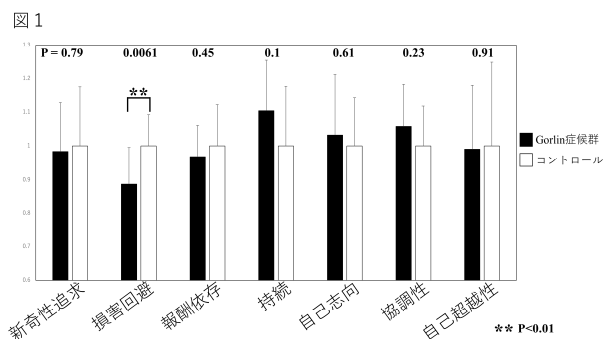
Gorlin症候群モデルマウス6匹と野生型マウス5匹(すべてオス)12週令において8T・MRIにて撮影し、ANTX(atlas normalization toolbox using elastiX)にて脳形態を解析した。

4. 研究成果

(1) Gorlin症候群患者のパーソナリティー調査を行った(図1)。コントロールを1として、Gorlin症候群において新奇性追求0.92、損害回避0.89($P = 0.0084$)、報酬依存0.96、持続1.07、自己志向1.08、協調性1.05、自己超越性1.06であり、Gorlin症候群において損害回避が有意に低下していた。

損害回避の下位尺度では、人見知り0.79($P = 0.0036$)、易疲労性0.91($P = 0.032$)にてGorlin症候群で有意に低下していた。

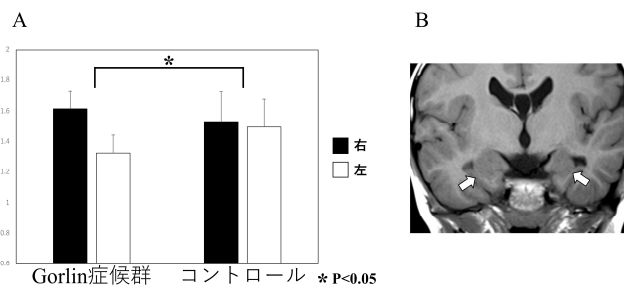
また、先天奇形を伴う6例に限定すると損害回避0.80($P = 0.0031$)とさらに有意に低下していた。



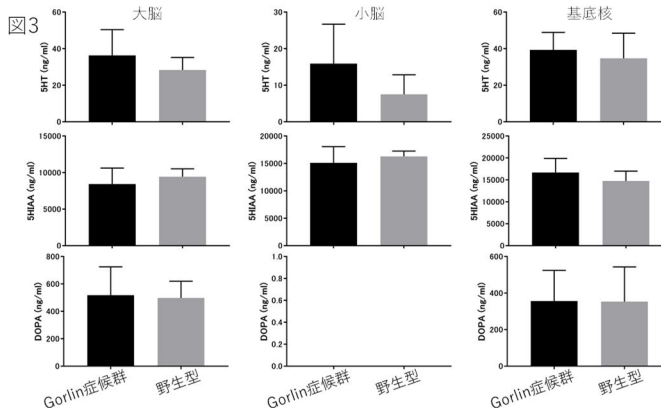
(2) 神経伝達物質と関連性の大きい扁桃体の体積を測定した(図2)。Gorlin症候群患者で右

1.62cm³、左 1.33cm³、コントロールで右 1.53cm³、左 1.50cm³であった。2-way ANOVA で解析したところ、Gorlin 症候群とコントロール間で $F(1, 20) = 6.16$, $P = 0.0221$ 、左右間で $F(1, 20) = 0.8525$, $P = 0.3669$ 、相互作用で $F(1, 20) = 4.692$, $P = 0.0426$ と Gorlin 症候群患者において有意に扁桃体が縮小していた。

図 2



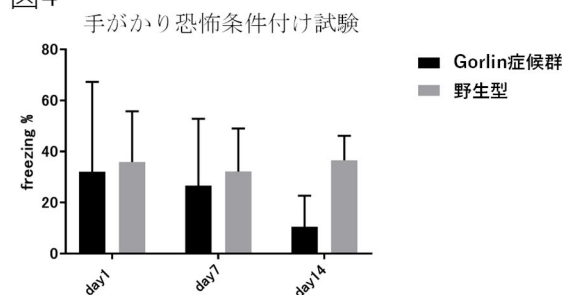
(3) Gorlin 症候群モデルマウスにおいて脳組織の神経伝達物質濃度を測定した(図 3)。セロトニン濃度 (ng/ml) は、Gorlin マウス, 野生型マウスで、大脳: 41.3, 28.2 ($P = 0.34$)、小脳: 20.4, 8.6 ($P = 0.34$)、基底核: 40.7, 33.8 ($P = 0.89$) と有意差はないが、Gorlin マウスでいずれも高い傾向であった。



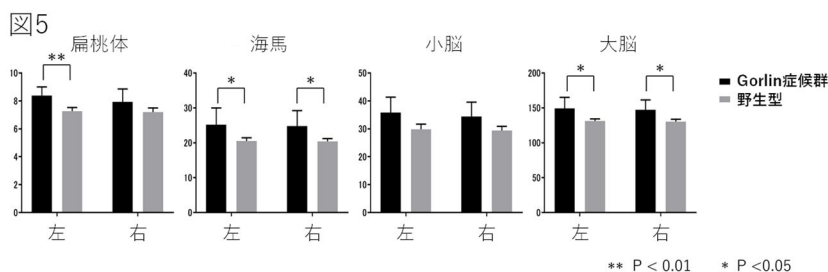
5HIAA 濃度 (ng/ml) は、Gorlin マウス, 野生型マウスで、大脳: 8505.9, 9346.3 ($P = 0.49$)、小脳: 14210.3, 15509.1 ($P = 0.34$)、基底核: 16731.5, 14006.6 ($P = 0.69$) と有意差はないが Gorlin マウスで大脳・小脳が低い傾向であった。ドーパミン濃度 (ng/ml) は、Gorlin マウス, 野生型マウスで、大脳: 596.6, 542.6 ($P = 0.69$)、小脳: 0, 0 ($P > 0.99$)、基底核: 332.4, 435.5 ($P = 0.89$) と同等であった。

(4) Gorlin 症候群モデルマウスにおける行動解析として、扁桃体の役割が大きい手がかり恐怖条件付け試験を行った(図 4)。すくみ反応時間は、Gorlin マウス, 野生型マウスで、day1: 24%, 34.6% ($P = 0.89$)、day7: 20.2%, 31.2% ($P = 0.69$)、day14: 4.9%, 33.7% ($P = 0.057$) で、有意差はないが Gorlin マウスですくみ反応時間が短い傾向であった。

図 4



(5) Gorlin 症候群モデルマウスの脳形態解析を MRI を用いて行った(図 5)。扁桃体 (mm³): Gorlin マウス左 8.22 右 8.21、野生型マウス左 7.34 右 7.21 (左側比較 $P = 0.0079$ 、右側比較 $P = 0.16$)、海馬 (mm³): Gorlin マウス左 23.45 右 23.73、野生型マウス左 7.34 右



** $P < 0.01$ * $P < 0.05$

7.21 (左側比較 $P = 0.032$ 、右側比較 $P = 0.032$) 小脳 (mm^3): Gorlin マウス左 36.0 右 34.8、野生型マウス左 30.0 右 29.5 (左側比較 $P = 0.056$ 、右側比較 $P = 0.10$)、大脳 (mm^3): Gorlin マウス左 145.6 右 144.3、野生型マウス左 131.6 右 128.7 (左側比較 $P = 0.016$ 、右側比較 $P = 0.032$) であった。

Gorlin マウスの左扁桃体で有意に拡大を認めた。Gorlin マウスの海馬と大脳は両側で有意に拡大を認めた。小脳は有意差を認めなかった。

<引用文献>

Uchikawa H, Fujii K, Shiohama T, Nakazato M, Shimizu E, Miyashita T, Shimojo N. Specific temperament in patients with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Pediatr Int.* 2021 63(2):177-182.

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 内川英紀	4. 巻 268
2. 論文標題 Gorlin症候群の臨床症状	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 118-122
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 -

1. 著者名 Uchikawa Hideki, Fujii Katsunori, Shiohama Tadashi, Nakazato Michiko, Shimizu Eiji, Miyashita Toshiyuki, Shimojo Naoki	4. 巻 63
2. 論文標題 Specific temperament in patients with nevoid basal cell carcinoma syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 177 ~ 182
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ped.14419	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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Hideki Uchikawa, Katsunori Fujii, Tadashi Shiohama, Naoki Shimojo.
2. 発表標題 Specific personality and amygdala volume in Gorlin syndrome.
3. 学会等名 13th EPNS Congress（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内川英紀、藤井克則、塩浜直、下条直樹
2. 発表標題 Gorlin症候群における扁桃体と中脳の検討
3. 学会等名 第60回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Uchikawa H, Fujii K, Shiohama T, Shimojo N.
2. 発表標題 Temperament and Character in Patients with Gorlin syndrome.
3. 学会等名 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 内川英紀、塩浜直、佐原佑治、松田真悟、清水栄司、新田展大、青木伊知男、藤井克則
2. 発表標題 Gorlin症候群モデルマウスにおける扁桃体の解析
3. 学会等名 第63回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔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	藤井 克則 (Fujii Katsunori) (70344992)	千葉大学・大学院医学研究院・講師 (12501)	

	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
研究協力者	塩浜 直 (Shiohama Tadashi)		

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
---------	---------