

令和 4 年 10 月 19 日現在

機関番号：82401
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2017～2020
課題番号：17K14948
研究課題名(和文)メスマウス特有の睡眠メカニズムの探索

研究課題名(英文)Analyses of neural change of female mice

研究代表者

後藤 弘子 (Goto, Hiroko)

国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・研究員

研究者番号：30729207

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)：性周期に伴って変化するメスマウスの睡眠と神経活性の変化を調べた。メスマウスの性周期に伴う睡眠量の変化を測定し、神経活性を全脳レベルでモニターする系の確立を行った。細胞を自動で抽出し、複数の脳を比較するための解析プログラムを使用し、脳のどの部位の細胞が活性化しているか観察を行った。また、妊娠・出産に伴って変化する神経回路変化や活性変化についても調べた。トランスシナプス標識を用いて、母体の脳内を観察すると入力細胞数の変化する領域が見つかり、妊娠・出産に伴った神経回路の変化の一端を捉えることができた。ファイバーフォトメトリーを用いて、出産中や授乳中の神経活性を観察することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

女性のコンディションは月経、妊娠、閉経などライフイベントによって大きく左右される。このような女性特有のライフイベントにおける脳内の仕組みを解決することは、より多くの女性が活躍できる社会づくりにつながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：I examined the relationship between the sleep/wake status and neural activity during the estrus cycles. For that purpose, I measured the sleep/wake status of each mouse and analyzed the neural activity of the whole brain by a tissue clearing method. These analyses discovered widespread brain regions associated with estrus cycles and sleep/wake status. I also examined the neural connectivity change during pregnancy and postpartum period. I identified the change in number of mono-synaptic input neurons during pregnancy and postpartum period. I also observed the neural activity during the birth and breastfeeding.

研究分野：神経科学

キーワード：メスマウス 神経活性

1. 研究開始当初の背景

今まで、実験に使用されるマウスやその他の動物は、オスが選ばれることが多かった。なぜなら、メスマウスに影響を与えるホルモンの変化が実験結果に反映されることを懸念し、オスだけを使用して実験を行うことが多かったからである。たとえば、睡眠研究においても、メスマウスは4-5日周期で睡眠量が変化するため、基本的にオスを用いて行われた研究が多い。女性はホルモンバランスの変化を月単位、そして人生の様々なステージによって影響を受ける。例えば、PMS（月経前症候群）や、妊娠・出産、閉経などにおけるホルモンバランスの変化は睡眠にも大きく影響を与える。メスマウス特有のホルモン変化による行動変化と、その時の脳の動態とを紐付け、調べることは、今まで特異的な薬のなかったこれらの症状の解決へとつながると考えられる。

2. 研究の目的

メスマウスの行動と脳内の変化を調べる。非妊娠マウスの1日の睡眠・覚醒パターンを調べ、その時の全脳の活性状況を調べる。また、母体の脳内を調べるため、出産や授乳に注目して、神経活性や神経回路の変化を捉える。

3. 研究の方法

神経の活動に伴って蛍光タンパク質が発現するマウスを様々なタイムポイントでサンプリングし、この脳を透明化し、観察することで、睡眠時、覚醒時のメスマウスの全脳の活動状態を一細胞レベルで観察する。さらに細胞を自動で抽出し、複数の脳を比較するための解析プログラムを使用することで、脳のどの部位の細胞が活性化しているか把握する。

また、母体の脳内でホルモンの分泌量やタイミングを制御する神経回路レベルの仕組みを調べるため、トランスシナプス標識を用いて、母体の脳内を観察する。さらに、神経活性を調べること、母体の行動と脳内の変化を結びつける。

4. 研究成果

まず、メスマウスの性周期並びに睡眠量の測定を行った。非妊娠野生型メスマウスも性周期ならびに睡眠時間量が4-5日周期で変化していることが確認できた。次に、神経活性を全脳レベルでモニターする系の確立を行った。細胞を自動で抽出し、複数の脳を比較するための解析プログラムを使用することで、脳のどの部位の細胞が活性化しているか把握することができるようになった。次に、メスのトランスジェニックマウスを用い、性周期を調べると、野生型メスマウスと同様に4-5日周期で変化していることが確認できた。また、睡眠量も4-5日周期で変化していた。そこで、メスマウスの性周期に伴う4-5日睡眠パターンと脳内の活性化状態の関係性を調べるため、性周期を算出し、睡眠・覚醒状態を測定し、脳のサンプリングを行った。この脳を透明化し、シートレーザー顕微鏡を用いて観察すると、性周期によって脳の活性化状態は異なるパターンを示す様子が観察された。

また、マウスの母体にも注目して、分娩中の神経活性パターンや授乳中の神経活性パターンの取得も行った。出産・授乳時の神経回路を調べると、入力細胞数の変化する領域が見つかり、これら一連のイベントに伴った神経回路の変化の一端を捉えることができた。また、これらのイベントに伴った神経活性パターンを、リアルタイムに活動とともに記録するためファイバーフォトメトリーを用いて観察した。GCaMP6を発現したメスマウスに光ファイバーを設置し、自由行

動下での神経活性を記録した。出産中の神経活性や授乳中の神経活性を捉えることができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1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 Yukinaga Hiroko, Hagihara Mitsue, Tsujimoto Kazuko, Chiang Hsiao-Ling, Kato Shigeki, Kobayashi Kazuto, Miyamichi Kazunari	4. 巻 32
2. 論文標題 Recording and manipulation of the maternal oxytocin neural activities in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Current Biology	6. 最初と最後の頁 3821 ~ 3829.e6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cub.2022.06.083	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1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Hiroko Yukinaga, Dimitri Perrin, Qianhui Zhang, Genshiro A. Sunagawa, Kazuki Tainaka, and Hiroki R. Ueda
2. 発表標題 CUBIC-Map Analyses for Whole-organ Cellular Activity Profiling
3. 学会等名 日本神経科学学会（招待講演）
4. 発表年 2017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
---------------------------	-----------------------	----

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