

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 17 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26430038

研究課題名(和文) 妊娠・出産に伴う情動変化と扁桃体神経構築関連

研究課題名(英文) Correlation between emotional change during pregnant and postpartum period and neuronal structure in the amygdala

研究代表者

松田 賢一 (Matsuda, Ken Ichi)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：40315932

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：妊娠期・出産期に不安情動の変化が生じやすいことは広く知られており、「うつ」を罹患する率も高い。原因として、情動制御に中心的な働きを担う扁桃体の神経細胞が、劇的な変動を示す女性ホルモンに応答し、形態・機能的に変化をおこすことが考えられる。本研究では、情動制御に関わる扁桃体(中心核および基底外側核)および分界条床核の神経細胞において、出産後にシナプスの数が有意に減少すること、妊・産期にこれらの脳領域において遺伝子発現のプロファイルが大きく変わることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：In peripartum period, women tend to exhibit emotional instability. The ovarian steroid hormone environment is drastically changed during these periods, and this hormonal change may be an important cause of peripartum emotional instability. The amygdala and the bed nucleus of the stria terminalis (BNST) is involved in the emotional response. In this research, change of the neuronal morphology in the central (CeA) and basolateral (BLA) nucleus of the amygdala and BNST was examined at mid- and late-gestation and early postpartum in rat. The dendritic spine density in the CeA, BLA and BNST was significantly decreased at early postpartum, compared with gestations. These results provide fundamental insights into the neuronal basis underlying emotional instability during pregnancy and postpartum. To examine molecular mechanism of these phenomena, global gene expression analysis was performed. It was found that gene expression profile was dramatically altered during peripartum period.

研究分野：神経解剖学 神経内分泌学

キーワード：エストロゲン 脳 情動 扁桃体 分界条床核 妊娠 出産

1. 研究開始当初の背景

妊娠・出産は、女性にとって次世代を残す重大なライフイベントであると同時に、自らの身体に対し大きなインパクトを与えるイベントでもある。この期間、女性ホルモン(エストロゲン、プロゲステロン)を中心とした体内ホルモン環境が、通常の範囲を大きく逸脱した劇的な変動を示す。脳もこの変動に曝され、結果、精神機能に様々な変化が生じる。妊・産婦に情動変化が生じやすいことは一般に広く知られている事実である。

このような情動の変化は、時として健常範囲を超え、精神病態と言える変調を来す。妊娠期うつおよび産後うつ、産後に一過的な情動不安定状態を示すマタニティーブルースや、産後に躁性または両極性の情動変化や幻覚・妄想等の精神病像を引き起こす産後精神障害がこれに相当する。産後うつの有病率は全産婦の15%と報告されており、決して軽視できる数値ではない。

妊娠期・産後(以下、妊・産期とよぶ)の情動変化には様々な要素が関与していると考えられるが、ホルモンが重大な影響を与えていることは疑いようがない。エストロゲンが、通常の性周期レベルでも、情動に大きな影響を与えることは、ヒトを含めた研究により示されている。いわゆる辺縁系に属する扁桃体は情動の制御に中心的な働きを担っているが、この領域において、神経細胞がエストロゲン受容体を発現していることが明らかになっている。扁桃体には、通常のグルタミン酸作動性ニューロンあるいはGABA作動性ニューロンに加え、様々なペプチド産生ニューロンが分布しており、エストロゲンが受容体を介して、これらのニューロンに形態的・機能的変化を与えることで、情動の発現に変化を生じさせていると考えられる。しかしながら、この具体的なメカニズムは明らかになっていない。

特に、極めてダイナミックなホルモン変動

が起こる妊・産期に、情動制御中枢でどのような通常期とは異なる神経形態・機能変化が起きているのかについては、結果として起こる脳機能の変化との関連を考えると非常に興味深い。しかしながら意外にも、この解明を目的とした研究はほとんどなされておらず、物質レベルまで掘り下げたものは皆無である。

2. 研究の目的

本研究計画の目的は、実験動物(ラット)を用いて、妊娠・出産に伴う情動変化と扁桃体神経構築連関について、神経形態学・神経組織学的手法を基軸に、網羅的遺伝子発現解析による制御分子の同定といった、分子レベルの解析を有機的に統合し、妊娠・出産に伴う扁桃体神経構築の変化について、その生命事象の根本原理の解明を行うことである。

3. 研究の方法

妊娠中期(妊娠15日)、妊娠後期(20日)および産褥期(出産4日)のラットの脳を回収し、ゴルジ鍍銀法により神経形態染色を行った。育児の影響を調べるために、産褥期ラットは、産後直ちに産仔と引き離れた群と4日間育児をさせて群に分けた。扁桃体の基底外側核と中心核のそれぞれ、および、扁桃体との強い結合があり扁桃体延長領域に含まれる分界条床核に注目し、染色された神経細胞の樹状突起棘の数を計測した。

網羅的遺伝子発現解析では、上記の妊・産期のラットの脳から、扁桃体基底外側核を選択的に回収、サンプルとし、マイクロアレー解析を行った。

神経新生の解析では、妊娠中期(妊娠7-13日)および妊娠後期(妊娠14-20日)に、増殖細胞をマーキングするBrdUを投与したラットの脳をサンプルとした。BrdUと神経マーカーのNeuNを検出する抗体を用いた蛍光免疫染色により、増殖した神経細胞を計測した。

観察対象には梨状皮質を選択した。

4. 研究成果

妊・産期の扁桃体神経細胞の継時的な形態変化を、特に樹状突起の分岐の数と棘の数を指標に解析を行った。妊娠後期から産後初期にかけて扁桃体基底外側核および中心核で棘の数が著しく減少する結果を得た。この結果は、妊娠出産に伴って扁桃体の神経機能が変化することを示しており、この期間の情動変化との関連を強く示唆する。分界条床核についても神経細胞の形態解析を行ったところ、同様に棘の数が出産に伴い有意に減少することが明らかになった。さらに、分界条床核における棘の変化は、育児の有無に影響を受けることが明らかになった。出産後に育児をした場合、育児をしなかった場合より有意に棘が減少することがわかった。扁桃体・分界条床核はストレスや情動を調整する主要な領域であるため、出産後にこれらの領域の棘密度が低下していることは、分娩後に神経活動が低下していることを示しており、分娩後早期の情動不安定の原因となっている可能性が考えられる。以上の成果を国際誌に発表した(Matsuo et al., Neuroscience Letters (2017))。

妊・産期の脳より扁桃体を回収し、網羅的遺伝子発現解析により、発現に変動が見られる脳内分子の同定を試みた。マイクロアレーにより遺伝子発現解析を行ったところ、妊娠・出産に伴い上昇・減少する遺伝子が、多数存在したことから、妊・産期に遺伝子発現のプロファイルが大きく変わることが明らかになった。

一方、妊娠出産に伴う神経新生の可能性について検討した。梨状皮質において妊娠期に上昇する傾向があることが明らかになった。梨状皮質は嗅覚伝導路の上位中枢で、扁桃体と強い連絡があることが知られている。妊婦において嗅覚の好みが変わることが一般

に広く知られている。悪阻(いわゆるつわり)に伴い、妊娠前に特に嫌でなかった匂いに対し嫌悪を抱くことが多い。今回の知見はこれらの原因究明につながる可能性が高い。

5. 主な発表論文等

(研究代表者には下線)

[雑誌論文](計12件)

Ibi M., Liu J., Arakawa N., Kitaoka S., Kawaji A., Matsuda K. I., Iwata K., Matsumoto M., Katsuyama M., Zhu K., Teramukai S., Furuyashiki T., Yabe-Nishimura C. Depressive-like behaviors are regulated by NOX1/NADPH oxidase by redox modification of NMDA receptor 1. *Journal of Neuroscience* (2017) 査読有

Tanida T., Matsuda K. I., Yamada S., Kawata M., Tanaka M. Immunohistochemical profiling of estrogen-related receptor γ in rat brain and colocalization with estrogen receptor α in the preoptic area. *Brain Research* 1659: 71-80 (2017) 査読有

Matsuo S., Matsuda K. I., Takanami K., Mori T., Tanaka M., Kawata M., Kitawaki J. Decrease in neuronal spine density in the postpartum period in the amygdala and bed nucleus of the stria terminalis in rat. *Neuroscience Letters* 641: 21-25 (2017) 査読有

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

157: 4817-4828 (2016) 査読有

Mukudai S., Matsuda K. I., Bando H., Takanami K., Nishio T., Sugiyama Y., Hisa Y., Kawata M. Expression of sex steroid hormone receptors in vagal motor neurons innervating the trachea and esophagus in mouse. *Acta Histochemica et Cytochemica* 49: 37-46 (2016) 査読有

Yamada S., Ooya M., Takanami K., Matsuda K. I., Kawata M. Critical role of androgen receptor in the postnatal period in male sexual behavior in rats. *Neuroscience Letters* 609: 189-193 (2015) 査読有

Kyi Tha Thu C., Okoshi K., Ito H., Matsuda K. I., Kawata M., Tsukahara S. Sex differences in cells expressing green fluorescent protein under the control of the estrogen receptor α promoter in the hypothalamus of mice. *Neuroscience Research* 101: 44-52 (2015) 査読有

Tanida T., Matsuda K. I., Yamada S., Hashimoto T., Kawata M. Estrogen-related receptor beta reduces the subnuclear mobility of estrogen receptor alpha and suppress estrogen-dependent cellular function. *Journal of Biological Chemistry* 290: 12332-12335 (2015) 査読有

Mukudai S., Matsuda K. I., Nishio T., Sugiyama Y., Bando H., Hirota R., Sakaguchi H., Hisa Y., Kawata M. Differential responses to steroid hormones in fibroblasts from the vocal fold trachea and esophagus. *Endocrinology* 156: 1000-1009 (2015) 査読有

Matsuda K. I. Epigenetic changes in the estrogen receptor α gene promoter: Implications in sociosexual behaviors. *Frontiers in Neuroscience* 8: 344 (2014) 査読有

Xu X. B., He Y., Song C., Ke X., Fan S. J., Peng W. J., Tan R., Kawata M., Matsuda K. I., Pan B. X., Kato N. Bisphenol A regulates the estrogen receptor α signaling in developing hippocampus of male rats through estrogen receptor. *Hippocampus* 24: 1570-1580 (2014) 査読有

Mori H., Matsuda K. I., Yamawaki M., Kawata M. Estrogenic regulation of histamine receptor subtype H1 expression in ventromedial nucleus of the hypothalamus in female rats. *PLoS One* 9: e96232 (2014) 査読有

[学会発表](計12件)

Ivaylo Balabanov, 松田賢一, 山田俊児, 田中雅樹. Expression of c-Fos in sagittalis nucleus of the hypothalamus after ovarian steroid hormone manipulation in female rat. 第122回日本解剖学会(2017年3月29日)(長崎大学坂本キャンパス, 長崎)

松田賢一. Epigenetics in the sexual behavior center of the rat. 第87回日本動物学会(招待講演)(2016年11月17日)(沖縄コンベンションセンター, 沖縄)

松田賢一. The year 基礎編. 第43回日本神経内分泌学会(2016年10月15日)(アクトシティー浜松, 浜松)

松田賢一. 中枢神経系におけるエストロゲン・プロゲステロゲンのクロストーク. 第5回プロゲステロゲン研究会(招待講演)

(2016年6月4日)(東京)

松田賢一．かたちの意味 - 精妙な神経組織観察から機能へ - .第121回日本解剖学会(2016年3月30日)(ビッグパレットふくしま, 郡山)

高浪景子, 松田賢一, 河田光博, 坂本竜哉, 坂本浩隆. 形態学解析から考える痒みの伝達機構. 第121回日本解剖学会(2016年3月30日)(ビッグパレットふくしま, 郡山)

谷田任司, 松田賢一, 山田俊児, 橋本隆, 河田光博. エストロゲン受容体とエストロゲン関連受容体によるエストロゲンシグナル協調調節機構. 第42回日本神経内分泌学会・第23回日本行動神経内分泌研究会合同大会(2015年9月19日)(仙台市戦災復興記念館, 仙台)

松田賢一, 井上敏昭, 森浩子, 橋本隆, 河田光博. エピジェネティクス解析の基礎と組織細胞化学への応用. 第40回日本組織細胞化学講習会(2015年8月5日)〔ザプリンスパークタワー東京, 東京〕

松田賢一．エストロゲン受容体陽性ニューロン - 形態から分子まで - . 第88回日本内分泌学会(招待講演)(2015年4月24日)(ホテルニューオータニ東京, 東京)

松尾精記, 松田賢一, 北脇城, 河田光博. 妊娠分娩中のホルモン環境変化が扁桃体におけるエストロゲン受容体alpha発現と神経形態に及ぼす影響. 第120回日本解剖学会(2015年3月23日)(神戸国際会議場, 神戸)

松田賢一．幼若期のアンドロゲン受容体阻害剤投与が中枢神経の雄性化に与える影響. 第14回日本Men's Health医学会・第5回テストステロン研究会合同大会(招待講演)(2014年9月27日)(千里ライフ

サイエンスセンター, 大阪)

Matsuda KI. Estrogen receptor alpha in the brain: Genetic and epigenetic approaches. Satellite Meeting of ICN2014(招待講演)(2014年8月16日)(Novotel Sydney Manly Pacific, シドニー, オーストラリア)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.kpu-m.ac.jp/doc/news/2014/20140512.html>

<http://www.f.kpu-m.ac.jp/k/anatomy1/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松田 賢一 (Matsuda Ken Ichi)

京都府立医科大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：40315932