

令和 3 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：2017～2020

課題番号：17K11246

研究課題名(和文) 妊娠・産褥期における不安情動変動の分子メカニズムの解明

研究課題名(英文) Elucidation of the molecular mechanism of emotional fluctuation during pregnancy and puerperium

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) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：妊・産婦に情動変化が生じやすいことは広く一般に知られている事実である。時として健常範囲を超え、うつなどの精神病態と言える変調を来す。その原因として、劇的な変動を示す女性ホルモンの応答し、脳の神経細胞が機能的に変化をおこすことが考えられる。本研究計画では、実験動物(ラット)を用いた解析により、妊娠中に神経形態が変動する領域として、扁桃体、分界条床核と梨状皮質を同定した。これらの領域で女性ホルモン受容体の発現を抑制したところ、不安行動の低下が見られた。本研究により、妊娠・出産に伴う情動変動とホルモン受容体分子の相関が明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

妊娠・産褥期に見られる情動の変化は、女性のキャリアに対して負の影響を与える可能性を生じさせる。精神病態に至れば、社会からのドロップアウトを余儀なくされることにもなり得る。本研究で、妊娠・産褥期に変化が生じる脳領域、情動変化に影響を与えるホルモン受容体が明らかになった。この成果は、ヒトでの精神病態移行の予防の標的を示唆しており、また、今後、精神病態の治療法の開発のためにも有用な基礎的情報となった。

研究成果の概要(英文)：It is a widely known that emotional changes are likely to occur in pregnant and postpartum women. Occasionally, it exceeds the healthy range and causes a pathological condition such as depression. The cause may be that nerve cells in the brain undergo functional changes in response to dramatic changes in ovarian hormones. In this research project, the amygdala, the bed nucleus of the stria terminalis and the piriform cortex were identified as regions where nerve morphology fluctuates during pregnancy. Suppression of the ovarian hormone receptor expression in these areas resulted in decreased anxiety behavior. This study clarified the correlation between emotional fluctuations associated with pregnancy/delivery and the hormone receptor molecule.

研究分野：神経内分泌学

キーワード：妊娠 産褥 扁桃体 梨状皮質 女性ホルモン 情動

1. 研究開始当初の背景

妊娠・出産は、女性にとって自らの身体に対し大きなインパクトを与えるライフイベントである。この期間、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、通常月経周期時の範囲を大きく異なる劇的な変動を示す。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。妊娠・産褥期に情動変化が生じやすいことは広く知られている。

このような情動変化は、時として健常範囲を超え、精神病態と言える変調を来す。妊娠期および産後うつ、マタニティーブルースや産後精神障害がこれに相当する。特にうつは有病率が高く、妊娠期うつで 2.5%、産後うつにいたっては 15%と報告されており、決して軽視できる数値ではない。日本産科婦人科学会は平成 29 年改定のガイドラインに産後うつに関する対策について盛り込む方針を固めており、厚生労働省も産後うつ健診への助成を決めた。一方で、妊・産期の脳で実際にどのような変動が起きているのかを理解することも、予防・治療法を検討する上での必須事項であり、その解明が急務といえる。

エストロゲン・プロゲステロンが不安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。大脳辺縁系に属する扁桃体は情動の制御に中心的な役割を果たしているが、この領域において神経細胞がエストロゲン受容体・プロゲステロン受容体を発現していることが明らかになっている。妊・産期の極めてダイナミックなホルモン変動は、これら受容体を介して、扁桃体神経細胞に形態的・機能的変化を与え、不安情動の発現に変化を生じさせていると考えられるが、この具体的なメカニズムは明らかになっておらず、分子レベルまで掘り下げたものは皆無に等しかった。

研究代表者らは従来の研究で、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、実験動物(ラット)を用いて検討を行った。その結果、出産後に扁桃体基底外側核、中心核および分界条床核でシナプスの数が著しく減少することが明らかになった(Matsuo, *Neurosci Lett*, 641: 21-25, 2017)。このことは、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、この期間の不安情動変化との関連を強く示唆する。さらに、この神経形態・機能変化の分子基盤を明らかにするために網羅的遺伝子発現解析を行ったところ、妊・産期に扁桃体での遺伝子発現のプロファイルが大きく変動することが分かった。

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・出産に伴う神経形態・機能変化の分子基盤とその不安情動制御に対する影響を解明し、妊娠期・産褥期の情動変動に伴う精神病態の予防・治療に向けた基礎的検討を行うことである。

従来の研究で、情動制御に関わる扁桃体基底外側核・中心核および分界条床核において、産褥期に神経細胞の棘(シナプス)の数が有意に減少することが明らかになっていたが、妊娠期の不安情動に関わる脳領域が不明であった。本研究ではまず、扁桃体の他の亜核や結合領域のシナプスの変動を解析して、妊娠期の情動変化と関連する脳領域の同定を行う。次に、これら脳領域において、性ホルモン受容体の発現と妊娠出産に伴う変動を解析し、情動変化に関わるホルモン系を決定する。このホルモン受容体の発現をノックダウンする siRNA を発現するアデノ随伴ウイルスを作成し、注目する脳領域に感染させる。受容体遺伝子をノックダウンした動物で、妊娠期・産褥期に不安行動や嗅覚忌行動の解析を行い、これら行動とホルモン系の相関を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 妊娠期情動変化と関連が予想される脳領域の同定

妊娠ラット（妊娠 15、20 日）、産後ラット（産後 4 日）および対照群としての通常月経周期発情期ラットの脳をサンプルとし、ゴルジ鍍銀を行う。大脳辺縁系を中心に、樹状突起の棘（シナプス）を計測し、妊娠期に変動が見られる領域を同定する。

(2) 妊娠期・産褥期情動変化に関連する脳領域における性ホルモン受容体の発現解析

妊娠期・産褥期情動変化に関連する脳領域における、性ホルモン受容体（エストロゲン受容体 / とプロゲステロン受容体）および、性に関連するホルモンの受容体（プロラクチン受容体とオキシトシン受容体）の発現およびその変動を、エウエスタンプロットティング、免疫組織化学とリアルタイム PCR にて解析する。

(3) ホルモン受容体の発現を抑制するアデノ随伴ウイルスの作成と脳内注入

ヒストン H1 プロモーターの制御下 siRNA を発現することができるアデノ随伴ウイルスベクターに、受容体遺伝子をノックダウンする配列を挿入する。このプラスミドを Helper プラスミド等とともに HEK293 細胞にトランスフェクトし、ウイルス液(AAV2)を作成する。ウイルス液を、脳定位装置を用いて上記で同定された領域に注入する。

(4) 遺伝子ノックダウンに伴う情動行動変化の解析

ウイルスを用いホルモン受容体発現をノックダウンした動物で、高架式十時迷路、オープンフィールドテストおよび嗅覚忌避行動試験を行い、ホルモンと妊娠・産褥期不安情動行動との関連性を解析する。

4. 研究成果

本研究計画により、産褥期に神経形態が変わる扁桃体、分界条床核に加え、妊娠期に神経形態が変動する領域として新たに梨状皮質を同定した。梨状皮質の神経細胞（錐体細胞および半月細胞）は、妊娠中期に一過的に、シナプスの数が有意に上昇していた。梨状皮質は、大脳辺縁系に属し、嗅覚の伝導路となっている。妊娠初期から中期には、妊婦において嗅覚の感受性が変化し、悪阻において、嗅覚嫌悪の情動を引き起こす。このシナプス数の上昇は、この妊娠期情動変化に関連していると予想された。

妊娠・出産期に変動するホルモンが作用し、行動の変容が生じるとしたら、注目の脳領域の神経細胞でホルモン受容体が発現し直接作用を伝搬していることが最も単純な機序となる。そこで、性ホルモン受容体と性に関連するホルモンの受容体の発現を解析した。扁桃体・分界条床核でエストロゲン受容体 の発現が、梨状皮質でエストロゲン受容体 およびプロラクチン受容体の発現が確認された。妊娠・出産に伴ってその発現に変化が見られるか調べたところ、産褥期にエストロゲン受容体 陽性神経細胞の数が減少すること。妊娠中期に梨状皮質においてプロラクチン受容体の発現量が増加する結果を得た。

これら受容体分子の発現変化と妊娠期・産褥期の行動変容との関連を明らかにするために、受容体遺伝子をノックダウンするアデノ随伴ウイルスを作成し、時期・領域特異的に脳内に注入し感染させた後、不安行動および嗅覚忌避行動に対する影響を観察した。産後の分界条床核でのエストロゲン受容体 の発現阻害が不安行動を抑制すること、妊娠期のプロラクチン受容体の阻害が嗅覚忌避行動を抑制することが明らかになった。

本研究により、妊娠・出産に伴う情動変動とホルモン受容体分子の相関が明らかとなった。今後、更なる分子機構の解明を進め、情動変動に伴う精神病態を予防するための方法確立への発展が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Tanida T, Matsuda KI, Tanaka M.	4. 巻 34
2. 論文標題 Novel metabolic system for lactic acid via LRP1C/ERR signaling pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FASEB J	6. 最初と最後の頁 13239-13256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202000492R.	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 Hashimoto Takashi, Kawata M, Hirahara Y, Nishi M, Ilno Satoshi, Matsuda Ken Ichi	4. 巻 153
2. 論文標題 Scaffold attachment factor B: distribution and interaction with ER in the rat brain.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Histochem Cell Biol	6. 最初と最後の頁 323-338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00418-020-01853-1	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 Matsuda Ken Ichi, Hashimoto Takashi, Kawata Mitsuhiro	4. 巻 51
2. 論文標題 Intranuclear mobility of estrogen receptor: Implication for transcriptional regulation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Histochemica et Cytochemica	6. 最初と最後の頁 129-136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1267/ahc.18023.	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 Oti Takumi, Takanami Keiko, Ito Saya, Ueda Takashi, Matsuda Ken Ichi, Kawata Mitsuhiro, Soh Jintetsu, Ukimura Osamu, Sakamoto Tatsuya, Sakamoto Hirotaka	4. 巻 159
2. 論文標題 Effects of Sex Steroids on the Spinal Gastrin-Releasing Peptide System Controlling Male Sexual Function in Rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 1886 ~ 1896
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/en.2018-00043	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 Balabanov Ivaylo Evgueniev, Matsuda Ken Ichi, Mori Hiroko, Yamada Shunji, Kitagawa Keito, Yamamoto Yukina, Tsukahara Shinji, Tanaka Masaki	4. 巻 671
2. 論文標題 Neuronal activity in the sagittalis nucleus of the hypothalamus after ovarian steroid hormone manipulation and sexual behavior in female rat	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 25 ~ 28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2018.02.008	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 Matsuda Ken Ichi, Uchiyama Kei, Mori Hiroko, Maejima Sho, Yamaguchi Shohei, Tanaka Masaki, Tsukahara Shinji	4. 巻 661
2. 論文標題 Sexual behavior-associated c-Fos induction in the sagittalis nucleus of the hypothalamus in male rat	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 104 ~ 107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2017.09.053	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 Ibi Masakazu, Liu Junjie, Arakawa Noriaki, Kitaoka Shiho, Kawaji Ai, Matsuda Ken-ichi, Iwata Kazumi, Matsumoto Misaki, Katsuyama Masato, Zhu Kai, Teramukai Satoshi, Furuyashiki Tomoyuki, Yabe-Nishimura Chihiro	4. 巻 37
2. 論文標題 Depressive-Like Behaviors Are Regulated by NOX1/NADPH Oxidase by Redox Modification of NMDA Receptor 1	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 4200 ~ 4212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.2988-16.2017	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 Tanida Takashi, Matsuda Ken Ichi, Yamada Shunji, Kawata Mitsuhiro, Tanaka Masaki	4. 巻 1659
2. 論文標題 Immunohistochemical profiling of estrogen-related receptor gamma in rat brain and colocalization with estrogen receptor alpha in the preoptic area	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 71 ~ 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2017.01.024	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 Matsuo Seiki, Matsuda Ken Ichi, Takanami Keiko, Mori Taisuke, Tanaka Masaki, Kawata Mitsuhiro, Kitawaki Jo	4. 巻 641
2. 論文標題 Decrease in neuronal spine density in the postpartum period in the amygdala and bed nucleus of the stria terminalis in rat	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 21 ~ 25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2017.01.040	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 Yoshii Takanobu, Oishi Naoya, Ikoma Kazuya, Nishimura Isao, Sakai Yuki, Matsuda Kenichi, Yamada Shunji, Tanaka Masaki, Kawata Mitsuhiro, Narumoto Jin, Fukui Kenji	4. 巻 7
2. 論文標題 Brain atrophy in the visual cortex and thalamus induced by severe stress in animal model	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12731
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-12917-z	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 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 松田賢一
2. 発表標題 脳の性差について
3. 学会等名 日本抗加齢医学会講習会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松田賢一
2. 発表標題 脳の性差形成 - エストロゲン受容体のエピジェネティック制御
3. 学会等名 第125回日本解剖学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ken Ichi Matsuda, Ivaylo Evgueniev Balabanov, Kei Uchiyama, Shunji Yamada, Shinji Tsukahara, Masaki Tanaka
2. 発表標題 Neuronal activation after Sexual Behavior in the Sagittalis Nucleus of the Hypothalamus
3. 学会等名 The 19th Congress of the Intenational Federation of Association of Anatomist (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松田賢一、橋本隆、谷田任司
2. 発表標題 生細胞イメージングによる新たな核受容体転写制御メカニズムの解明
3. 学会等名 第74回 日本顕微鏡学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松田賢一、橋本隆、谷田任司
2. 発表標題 核内動態制御を介した転写調節 - 新たなエピジェネティック機構の可能性 -
3. 学会等名 第59回 日本組織細胞化学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松田賢一
2. 発表標題 Neurostructural Basis for Regulation of Sex-specific Behaviors
3. 学会等名 第3回 日中行動神経内分泌シンポジウム (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松田賢一
2. 発表標題 性ホルモン受容体の組織細胞化学とエピジェネティクス
3. 学会等名 第58回日本組織細胞化学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松田賢一、Ivaylo Balabanov、山田俊児、森浩子、内山慶、前島翔、塚原伸治、田中雅樹
2. 発表標題 視床下部矢状核における雌性・雄性行動に伴うc-Fos発現誘導
3. 学会等名 第123回日本解剖学会
4. 発表年 2018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
---------	---------