

令和 5 年 6 月 17 日現在

機関番号：82609

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K15532

研究課題名(和文)性差に基づくストレス負荷時の脳領域特異的オピオイド受容体の役割

研究課題名(英文)Sex differences in opioid receptor function and brain region-specific processing

研究代表者

森屋 由紀(MORIYA, Yuki)

公益財団法人東京都医学総合研究所・精神行動医学研究分野・研究員

研究者番号：50783528

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ストレスによる精神疾患のリスクやストレス感受性の性差に着目し、オピオイドシステムの役割を詳しく解析した。研究結果から、ストレス負荷 μ オピオイド受容体欠損マウスにおいて、メタンフェタミンの反復投与による移所運動量の変化に遺伝子型間での影響はなかった。ケタミンの反復投与により、雌マウスの運動量は大きく上昇したが、雄マウスでは単回投与群に比べケタミン連投群は有意に運動量が減少した。また、オピオイド受容体の活性化によるストレス耐性は μ オピオイド受容体とは独立し機能していることが示唆された。これらの結果は、ストレスに関連する精神疾患への理解を深め、新たな治療法の開発につながる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

うつ病をはじめ多くの精神疾患では、発症年齢、治療反応性、進行速度に性差があることを疫学研究は示している。しかし、ストレス感受性や痛み感受性、治療薬の効果や副作用における性差については知られている一方、ストレスが脳機能に与える影響の性差とその分子メカニズムについては不明な点が多い。本研究では、性差の観点からストレスによる精神疾患におけるオピオイド神経伝達系の役割を明らかにすることを目的とした。ストレス応答や疼痛・鎮痛において重要な役割を果たすオピオイド受容体に着目し、行動薬理試験と種々の手法を組み合わせることで、性差を踏まえたストレス応答に対するオピオイド神経系の役割について詳細な解析を行った。

研究成果の概要(英文)：Previous stress research has predominantly focused on males due to the complexity introduced by the female (estrus) cycle, limiting our understanding of stress response, psychiatric disorders, and treatments. To address this gap, this study aimed to elucidate the neuroscientific mechanisms of stress-related psychiatric disorders, considering sex differences, using a mouse model. Specifically, by investigating the role of opioid neurotransmission, which plays a crucial role in stress response, pain, and analgesia, we employed various techniques such as brain microdialysis and behavioral pharmacological tests. This comprehensive analysis provides insights into the sex-specific involvement of the opioid system in stress response. The findings can contribute to the development of drugs and novel therapeutic approaches.

研究分野：行動薬理学

キーワード：オピオイド受容体 雌雄差 精神疾患 遺伝子改変マウス 薬物依存 抗うつ薬 chronic stress behavior

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

うつ病をはじめ多くの精神疾患では、発症年齢、治療反応性、進行速度に性差があることを疫学研究は示している。しかし、ストレス感受性や痛み感受性、治療薬の効果や副作用における性差については知られている一方で、ストレスが脳機能に与える影響の性差とその分子メカニズムについては不明な点が多い。本研究では、性差の観点からストレスによる精神疾患におけるオピオイド神経伝達系の役割を明らかにすることを目的とした。ストレス応答や疼痛・鎮痛において重要な役割を果たすオピオイド受容体に着目した。脳内微小透析法、行動薬理試験と種々の手法を組み合わせることで、性差を踏まえたストレス応答に対するオピオイド神経系の役割について詳細な解析を行った。

報告者はこれまでに、心理社会的ストレスの一つである、社会的敗北ストレス後の社会的接触に対する嫌悪反応が野生型マウスに比べ、 μ オピオイド受容体欠損マウスにおいて減弱していること(Komatsu et al., 2011)、 μ オピオイド受容体欠損マウスは身体的ストレスの感受性が低く、ストレス応答が低い(Ide et al., 2010)ことを明らかにした。これらの結果から、ストレス応答に μ オピオイド受容体を介した神経伝達が重要であると推察された。さらに、発達早期のストレス暴露が、成熟後のアルコール摂取行動に与える影響を検討し、 μ オピオイド受容体の機能がストレスに伴うアルコール感受性や嗜好性に関与している可能性を確認した(Moriya et al., 2015)。一方、これまでのストレス研究は女性(雌性)の性周期により研究結果の解釈が複雑になるという理由で、ほとんどが男性(雄性)を対象に行われてきた。性差をふまえたストレス応答、精神疾患の病態や治療法に関する研究が急務とされているにもかかわらず、雄性のみを対象としたこれまでの研究デザインでは限界があった。そこで本研究では、性差を考慮したストレス性精神疾患の神経科学的なメカニズムをモデルマウスを用いて明らかにし、それにもとづく薬物の開発や新たな治療アプローチへとつなげることを目指した。

2. 研究の目的

ストレスに起因する精神疾患への罹患リスク、疼痛やストレス感受性の性差とオピオイドシステムの機能的な役割を詳細に解析することを目的とする。

3. 研究の方法

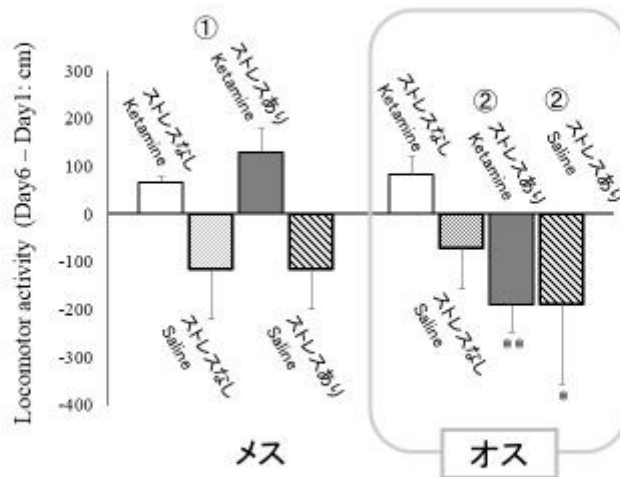
- (1) 心理社会的ストレスによる依存性物質に対する欲求増大や再燃の評価
雌雄オピオイド受容体欠損マウスを用いて、慢性隔離ストレス負荷時の中枢神経刺激薬であるメタンフェタミン 1mg/kg を反復投与し、行動感作形成と再燃の有無を検討した。
- (2) 心理社会的隔離ストレス負荷時の野生型マウスにおいて、ケタミンの効果を検討
ケタミン 10mg/kg を 6 日間マウスに連続投与し、最終投与から 8 日間の休薬後再度行動量を観察した。
- (3) μ オピオイド受容体欠損マウスを用いて、新規化合物 オピオイド受容体作動薬 (KNT-127) の効果を検討

μオピオイド受容体欠損マウスに KNT-127 を投与し、オピオイド受容体のストレス耐性機能が働くかどうかを明らかにするために、Forced swim test（強制水泳試験）と Tail suspension test（尾懸垂試験）を行った。

4. 研究成果

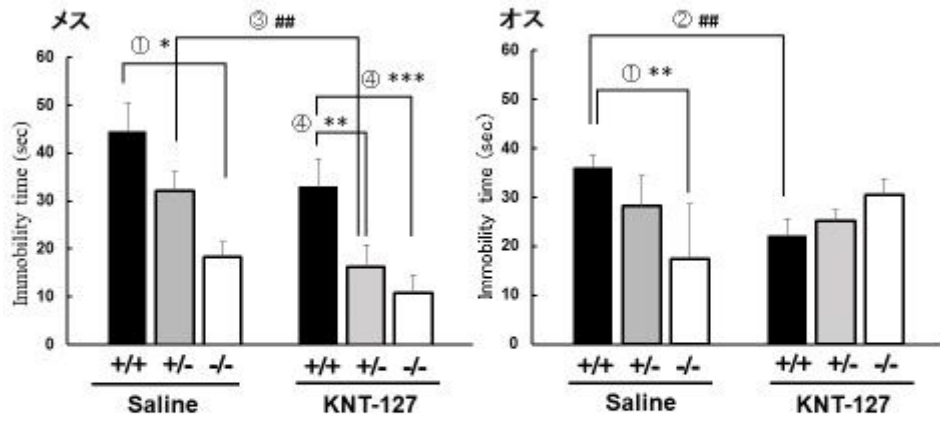
- (1) 全てのマウスにおいてメタンフェタミンは移所運動量を増加させ、行動感作が形成された。遺伝子型と性差に有意差はなかった。μオピオイド受容体欠損マウスでは、休薬期間後の運動量が減少した。
- (2) ケタミンの反復投与により、ストレスを負荷されていない雌雄およびストレスを負荷された雌マウスの運動活性は緩やかに上昇した。しかし、ケタミンを反復投与したストレスを負荷した雄マウスは、Day1 と Day6 を比較して運動量が有意に減少した（図1）。
- (3) 抗うつ効果の判定に用いられる強制水泳試験および尾懸垂試験で、μオピオイド受容体欠損マウスは野生型と比較して、ストレス反応の指標である無動時間が減少し、さらに、KNT-127 を投与すると、μオピオイド受容体欠損マウスにおいて、野生型と比較して、より顕著に無動時間が減少するという結果となった（図2）。この様に、少なくとも強制水泳試験および尾懸垂試験においては、オピオイド受容体の活性化とμオピオイド受容体の欠損が、ストレス応答の減少に対して、相加的な効果を示し、オピオイド受容体の活性化によるストレス耐性はμオピオイド受容体と独立して機能することが示唆された。

図1. ケタミン急性投与と6日間連続投与後の移所運動量の差



- ①ケタミンの連続投与により雌マウスの運動量は大きく上昇した。
- ②一方、ストレス負荷雄マウスでは単回投与群に比べケタミン連続投与および生理食塩水を連続投与した群は有意に減少した。

図2. Tail Suspension Test (尾懸垂試験)



- ① Saline群においてMOPホモ (-/-) KOマウスはWT (+/+) マウスと比較して、無動時間が有意に減少
- ② オスWTマウスにおいて、KNT127群はSaline群と比較して無動時間が有意に減少
- ③ メスMOPヘテロ(+/-)KOマウスにおいて、KNT127群はSaline群と比較して無動時間が有意に減少
- ④ メスKNT127群において、WTと比較してMOP+/-と-/-マウスで有意な無動時間が有意に減少

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Kasahara Yoshiyuki, Sakakibara Yasufumi, Hiratsuka Takashi, Moriya Yuki, Lesch Klaus Peter, Hall F. Scott, Uhl George R., Sora Ichiro	4. 巻 39
2. 論文標題 Repeated methamphetamine treatment increases spine density in the nucleus accumbens of serotonin transporter knockout mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 130 ~ 133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12049	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 該当する

1. 著者名 Nago-Iwashita Yuka, Moriya Yuki, Hara Satoshi, Ogawa Ryohei, Aida Rina, Miyajima Katsuya, Shimura Takenobu, Muramatsu Shin-ichi, Ide Soichiro, Ikeda Kazutaka, Ichinose Hiroshi	4. 巻 164
2. 論文標題 Overexpression of tyrosine hydroxylase in dopaminergic neurons increased sensitivity to methamphetamine	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 105491 ~ 105491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2023.105491	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 該当する

1. 著者名 Moriya Yuki, Kasahara Yoshiyuki, Shimada Masafumi, Sakakibara Yasufumi, Fujii Hideaki, Nagase Hiroshi, Ide Soichiro, Ikeda Kazutaka, Hall F. Scott, Uhl George R., Sora Ichiro	4. 巻 151
2. 論文標題 Role for μ -opioid receptor in antidepressant effects of μ -opioid receptor agonist KNT-127	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 135 ~ 141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2022.12.008	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 該当する

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 1件/うち国際学会 8件）

1. 発表者名 Yuki Moriya, Soichiro Ide, Kazutaka Ikeda
2. 発表標題 Sex differences in effects of ketamine-induced locomotor activity in socially isolated mice
3. 学会等名 AsCNP2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuki Moriya
2. 発表標題 μオピオイド受容体遺伝子欠損マウスを用いた オピオイド受容体作動薬の抗うつ効果の検討
3. 学会等名 2021年度文部科学省新学術領域研究 先端モデル動物支援プラットフォーム 若手支援技術講習会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuki Moriya, F. Scott Hall, Yoshiyuki Kasahara, Yoko Hagino, Brigitte L. Kieffer, George R. Uhl, Ichiro
2. 発表標題 μ-opioid receptor knockout mice were resistant to relapse to methamphetamine use after periods of abstinence
3. 学会等名 CINP2020 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森屋 由紀
2. 発表標題 メタンフェタミン誘発性行動感作におけるセロトニン1B受容体の役割
3. 学会等名 2020年若手支援技術講習会 FY2020 Technical Training Course for the Youth
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuki Moriya, F. Scott Hall, Yoshiyuki Kasahara, Yoko Hagino, Brigitte L. Kieffer, George R. Uhl, Ichiro Sora, Kazutaka Ikeda
2. 発表標題 Role of opioid receptors in behavioral sensitization to methamphetamine
3. 学会等名 The International Behavioral Neuroscience Society (IBNS) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuki Moriya, F. Scott Hall, Yoshiyuki Kasahara, Yoko Hagino, Brigitte L. Kieffer, George R. Uhl, Ichiro Sora, Kazutaka Ikeda
2. 発表標題 Opioid system is involved in modulating the development of behavioral sensitization to METH.
3. 学会等名 The International Narcotics Research Conference (INRC) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuki Moriya, F. Scott Hall, Yoshiyuki Kasahara, Yoko Hagino, Brigitte L. Kieffer, George R. Uhl, Ichiro Sora, Kazutaka Ikeda
2. 発表標題 Behavioral sensitization and relapse in mu-, delta- and kappa-opioid receptor knockout mice
3. 学会等名 第6回 アジア神経精神薬理学会大会 (AsCNP2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuki Moriya; Yoshiyuki Kasahara; F. Scott Hall; Kazutaka Ikeda; George R. Uhl; Ichiro Sora
2. 発表標題 How social deprivation differentially affects alcohol intake behavior among male and female mice?
3. 学会等名 ISBRA (International Society for Biomedical Research on Alcoholism) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuki Moriya; Yoshiyuki Kasahara; Yoko Hagino; F. Scott Hall; Ren; Hen; Kazutaka Ikeda; George R. Uhl; Ichiro Sora
2. 発表標題 The role of the serotonin 1B receptor system in the development of methamphetamine-induced sensitization
3. 学会等名 The International Behavioral Neuroscience Society (IBNS) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuki Moriya, Yoshiyuki Kasahara, Masafumi Shimada, Yasufumi Sakakibara, Hideaki Fujii, Hiroshi Nagase, Soichiro Ide, Kazutaka Ikeda, F. Scott Hall, George R. Uhl, Ichiro Sora
2. 発表標題 A role for the mu opioid receptor in the antidepressant effects of a delta opioid receptor agonist KNT-127
3. 学会等名 第34回国際神経精神薬理学会議 (CINP2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuki Moriya, Yoshiyuki Kasahara, Masafumi Shimada, Yasufumi Sakakibara, Hideaki Fujii, Hiroshi Nagase, Soichiro Ide, Kazutaka Ikeda, F. Scott Hall, George R. Uhl, Ichiro Sora
2. 発表標題 オピオイド受容体作動薬KNT-127の抗うつ作用における μ オピオイド受容体の役割の解明
3. 学会等名 2022年度文部科学省新学術領域研究 先端モデル動物支援プラットフォーム 若手支援技術講習会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森屋由紀
2. 発表標題 動物の行動から何が分かるのか ~精神疾患のメカニズムを解明するための行動科学的解析方法~
3. 学会等名 国立大学法人電気通信大学 脳・医工学研究センター(CNBE)の第96回セミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 森屋由紀, 井手聡一郎, 池田和隆 [先端モデル動物支援プラットフォーム (AdAMS)]	4. 発行年 2021年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 320
3. 書名 マウス・ラットモデル作製・解析プロフェッショナル	

〔産業財産権〕

〔その他〕

公益財団法人 東京都医学総合研究所 精神行動医学研究分野 依存性物質プロジェクト
<http://www.igakuken.or.jp/abuse/>

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