

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09625

研究課題名（和文）妊娠に伴う感覚感受性変調に対する基礎的検討

研究課題名（英文）Basic study on sensory sensitivity modulation associated with pregnancy

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） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：妊娠期の嗅覚と味覚の変調は悪阻の悪心・嘔吐の誘因となる。原因として、妊娠期の内分泌変化が、脳に影響を与えることが考えられる。しかしながら、具体的にどの脳領域の神経細胞がホルモンの影響を受け、どのような変化をもたらされることで感覚変調が起こるのかについては明らかになっていない。本研究では、妊娠によって嗅覚・味覚刺激に対する活動が上昇する脳領域の同定を行った。このうち梨状皮質と扁桃体後外側皮質核では、妊娠中に樹状突起棘の数が増加することが明らかになった。また、エストロゲン受容体を発現する神経細胞が、梨状皮質および扁桃体後外側皮質核、中心核と基底外側核で妊娠期に有意に減少することが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

悪阻（つわり）は妊婦に対し身体的・精神的苦痛を与え、重篤な場合には入院加療が必要となる。したがって、悪阻のメカニズム究明と予防・改善法の確立が極めて重要であると考えられるが、原因について具体的メカニズムは明らかにされておらず、また、治療に関しても栄養の補給などの対症療法にとどまる。本研究は、悪阻といった、一般に広く知られてが、これまでにその本体が不明であった現象の解明を行う有意義な計画であり、本研究により導き出される結果は、妊婦の感覚変調に有効な対処手段を追求する上で重要な基礎的知見を供出すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Alterations in the senses of smell and taste during pregnancy are associated with hyperemesis gravidarum. The mechanism of this sensory variability has not been clarified, but it may be due to the marked changes in the hormonal milieu associated with pregnancy. However, it is unclear which brain regions specifically are affected by hormones and what changes cause these sensory alterations. In this study, we identified brain regions in which activity in response to olfactory and taste stimuli increases during pregnancy. It was found that the number of dendritic spines increases during pregnancy in the piriform cortex and posterolateral cortical nucleus of the amygdala. It was also shown that the number of neurons expressing estrogen receptor significantly decreases during pregnancy in the piriform cortex, posterolateral cortical nucleus of the amygdala, central nucleus and basolateral nucleus.

研究分野：神経内分泌学

キーワード：悪阻 つわり 感覚 女性ホルモン

1．研究開始当初の背景

妊娠期には感覚機能に変化が生じる。特に、嗅覚と味覚の変調は、妊娠初期から中期にかけて多くの妊婦が経験するつわり（悪阻）の悪心・嘔吐の誘因となる。つわりでは、妊娠前には気にならなかった臭いと味に対し敏感になり、強い嫌悪を覚えるようになる。この感覚変動の機序は現在まで明確になっていないが、妊娠に伴うホルモン環境の劇的な変化が大きな要因である可能性が高い。つまり、妊娠期の内分泌変化が、受容器自体の感受性に加え、その伝導路の神経細胞に影響を与えることが、感覚変動の発現機序であると考えられる。

嗅覚情報は嗅上皮から嗅球を経て梨状皮質、扁桃体に、味蕾の情報は脳幹を經由し扁桃体と大脳皮質に伝わるが、実際にこれまでの実験動物を用いた研究により、これら感覚伝導に関わる脳領域で、性ステロイドホルモン（女性ホルモン）、オキシトシンやプロラクチンといった妊娠関連ホルモンの受容体が発現していること明らかになっている。また、これら妊娠関連ホルモンの投与によって、嗅覚と味覚の感受性が有意に変化することが報告されている。しかしながら、具体的にどの脳領域の神経細胞がどのホルモンの影響を受け、どのような変化がもたらされることで感覚変調が起こるのかについては明らかになっていない。

2．研究の目的

本研究の目的は、妊娠に伴う嗅覚・味覚変動のメカニズムを、実験動物を用いて、内分泌学・神経科学的に解析し、つわりの原因究明とその予防・改善法確立のための礎とすることである。本研究では、まず妊娠に伴う嗅覚・味覚変動に関わる脳領域を同定する。次にその脳領域に作用を及ぼすホルモン系を明らかにする。さらに、同定されたホルモンの受容体作用がどのように変容しているのか解明・検証を行う。つわりは妊婦に対し身体的・精神的苦痛を与え、重篤な場合には入院加療が必要となる。したがって、つわりのメカニズム究明と予防・改善法の確立が極めて重要であると考えられるが、原因について具体的メカニズムは明らかにされておらず、また、治療に関しても栄養の補給などの対症療法にとどまる。本研究は、つわりといった、一般に広く知られてが、これまでにその本体が不明であった現象の解明を行う有意義な計画であり、本研究により導き出される結果は、妊婦の感覚変調に有効な対処手段を追求する上で重要な基礎的知見を供出すると考えられる。

3．研究の方法

実験動物（ラット）のモデルを用いて、妊娠に伴って発動する嗅覚および味覚変調の内分泌学的、神経科学的基盤を明らかにする。嗅覚・味覚の感受性の変化を検証する行動実験系を用いて、妊娠によって嗅覚・味覚刺激に対する活動が変動する脳領域を決定し、神経細胞の形態機能変化を明らかにする。この脳領域が妊娠関連ホルモンのいずれに応答するのか明らかにし、妊娠期においてこのホルモン系のシグナルがどのように変動するか、産褥期と非妊娠期と比較する。

(1) 妊娠に伴う嗅覚・味覚変動を評価する動物実験系の確立

ラットが嫌悪する臭い物質（ホルムアルデヒドとトリメチルアゾリン（キツネの尿に含まれる物質））を飼育ケージの片隅に提示し、非妊娠ラットが反対隅に忌避する限界希釈率を決めた後、妊娠ラットを同希釈率の物質にさらし、忌避反応の変動を観察する。また、ラットが嫌悪する物質（苦味（タンニン）、酸味（酢酸））を、希釈系列を作って溶解した水を飲ませ、非妊娠ラットが嫌悪行動を示す限界希釈率を決めた後、妊娠ラットに同希釈率の物質を飲ませ、嫌悪反応の変動を観察する。

(2) 妊娠に伴う嗅覚・味覚変動に関わる脳領域の同定

(1)の動物行動実験にて、妊娠ラットが忌避・嫌悪行動を示したときに活性化した脳領域を、神経活性マーカー-c-Fosの発現を指標に同定する。

(3) 妊娠に伴う嗅覚・味覚変動に関わるホルモン系を同定する

(2)にて同定された脳領域における妊娠関連ホルモン受容体の発現を免疫組織化学で解析する。発現量の変化を妊娠、産後および非妊娠動物で比較する。

(4) 感覚変動応答領域における神経形態変化の観察

(2)で同定された脳領域の神経細胞の妊娠および産後の変化を、特にシナプス数の変化に注目し解析する。ゴルジ鍍銀染色により神経細胞を染め出した後、樹状突起の棘の数を計測する。

(5) ホルモン受容体発現阻害による感覚変動への効果の検証

(3)で同定されたホルモン受容体をノックダウンするアデノ随伴ウイルスを作成し、(2)で同定された脳領域に感染させ、嗅覚忌避・味覚嫌悪行動に対する効果を検証する。

4. 研究成果

(1)ラットが嫌悪する臭い物質(ホルムアルデヒドとトリメチルチアゾリン)あるいは味覚物質(タンニンと酢酸)を提示し、非妊娠ラットが他方隅に忌避する限界希釈率を決めた。妊娠ラットを同希釈率の物質にさらしたところ、嗅覚ではホルムアルデヒドとトリメチルチアゾリンで、味覚ではタンニンで忌避反応の感受性が妊娠中期(妊娠14日)に上昇することが示された。

(2)妊娠14日に忌避行動を行ったラットの脳をサンプリングし、神経活性マーカー-c-Fosを発現する脳領域を免疫組織化学法で調べた。嗅覚暴露では、ホルムアルデヒドで梨状皮質と扁桃体中心核および基底外側核において、トリメチルチアゾリンで扁桃体後外側皮質核、中心核および基底外側核において、限界希釈率で非妊娠期に比べ有意にc-Fos発現細胞数が増加していることが明らかになった。

(3)女性ホルモンのエストロゲンの受容体サブタイプ(ER)は、梨状皮質では妊娠初期(妊娠7日)および後期(妊娠21日)に、扁桃体後外側皮質核では妊娠中期に、扁桃体中心核と基底外側核では妊娠全期にわたって、非妊娠期に比べ発現が有意に減少することが明らかになった。もう一つの女性ホルモンであるプロゲステロンの受容体はこれらの脳領域での分布は観察されなかった。また、扁桃体中心核、基底外側核および後外側皮質核と梨状皮質においてプロキチン含有神経終末の分布を認め、エストロゲンに加え、オキシトシンも妊娠期の感覚変動に影響を与えていることが示唆された。

(4)樹状突起の棘(シナプス)数は、梨状皮質では妊娠中期に、扁桃体後外側皮質核では妊娠初期および後期に一過的な増加が起きること、扁桃体中心核と基底外側核では妊娠中に棘数の変化は見られないことが明らかになった。

(5)ERの発現をノックダウンするshRNAを発現するアデノ随伴ウイルスを後外側皮質核に感染させたところ、限界希釈率のトリメチルチアゾリンへの忌避行動が有意に減少した。また、同ウイルスを梨状皮質に感染させた場合、限界希釈率のホルムアルデヒドへの忌避行動が減少する傾向が見られた。

(6)以上の成果より、妊娠中に梨状皮質や扁桃体垂核の神経細胞において、エストロゲンを中心としたホルモン感受性が変動し、その結果、神経細胞のシナプス伝達が上昇することが、つわりにおける嗅覚・味覚感受性の変化につながっている可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Tanida T, Matsuda KI, Uemura T, Yamaguchi T, Hashimoto T, Kawata M, Tanaka M	4. 巻 156
2. 論文標題 Subcellular dynamics of estrogen-related receptors involved in transrepression through interactions with scaffold attachment factor B1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Histochem Cell Biol	6. 最初と最後の頁 239-251
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00418-021-01998-7	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 Takanami K, Uta D, Matsuda KI, Kawata M, Carstens E, Sakamoto T, Sakamoto H	4. 巻 118
2. 論文標題 Estrogens influence female itch sensitivity via the spinal gastrin-releasing peptide receptor neurons	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A	6. 最初と最後の頁 e2103536118
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.2103536118	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 T, Matsuda KI, Tanaka M.	4. 巻 34
2. 論文標題 Novel metabolic system for lactic acid via LRP1/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 Yoshii T, Oishi N, Sotozono Y, Watanabe A, Sakai Y, Yamada S, Matsuda KI, Kido M, Ikoma K, Tanaka M, Narumoto J	4. 巻 14
2. 論文標題 Validation of Wistar-Kyoto rats kept in solitary housing as an animal model for depression using voxel-based morphometry	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 3601
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-024-53103-2	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 KI, Takahashi T, Morishita S, Tanaka Masaki	4. 巻 10
2. 論文標題 Histological analysis of neuronal changes in the olfactory cortex during pregnancy	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e26780
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2024.e26780	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3件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 松田賢一、高橋知暉、森下紗衣、田中雅樹
2. 発表標題 妊娠・出産に伴う情動・嗅覚系の神経形態変化
3. 学会等名 第128回日本解剖学会全国学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松田賢一、高橋知暉、森下紗衣、田中雅樹
2. 発表標題 妊娠に伴う嗅覚系の神経形態変化
3. 学会等名 第64回日本組織細胞化学学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松田賢一、高橋知暉、森下紗衣、田中雅樹
2. 発表標題 妊娠に伴う嗅皮質の神経変化の解析
3. 学会等名 第129回日本解剖学会全国学術集会
4. 発表年 2024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
---------	---------