

令和 5 年 5 月 24 日現在

機関番号：32653

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K21508

研究課題名（和文）「女脳」「男脳」を科学する

研究課題名（英文）Science in gender difference of brain functions

研究代表者

宮田 麻理子（Miyata, Mariko）

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号：70281631

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：脳機能性差の一つとして痛みの性差（メスの方が侵害受容に敏感である）があげられる。本研究では、性転換したマウスを用いて発達期の性ステロイドの影響を調べたところ、新生期の性ステロイドはオス型の炎症性疼痛反応を誘導する可能性が示唆された。また、慢性疼痛の制御にはミクログリアやT細胞が関与し、それらの役割に性差があることが報告されていた。しかし、本研究で使用した炎症性疼痛モデルの性差にはT細胞は関与せず、ミクログリアの制御メカニズムは雌雄で異なる可能性が示された。新生期の性ステロイドが免疫細胞へ与える影響についてさらなる研究が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

痛みを減弱・緩和することは、QOLの向上に重要である。痛みの受容にはヒトを含めた動物で、オスよりメスの方が痛みを感じやすく、メスの方が痛みが慢性化しやすいという性差がある。そのため、痛みの性差医療という点で考えると、性別を考慮した鎮痛や除痛に繋がる疼痛の性差メカニズムの解明が必要である。今回、発達期の性ステロイドが痛みの性差の形成に及ぼす影響を調べたことで、その一端が明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：There is a sex difference in pain sensitivity, in which females are more sensitive to nociceptive stimuli. In this study, we determined the effects of sex steroids on the sex difference in pain by examining masculinized female mice sex-steroid injected during neonatal period. It was suggested that neonatal sex steroids may induce a male-typed inflammatory pain response. It has been reported that microglia and T cells play a pivotal role in the regulation of chronic pain, with sexual dimorphism in their functions. However, in the inflammatory pain model utilized in this study, T cells were not involved in the observed sexual dimorphism, and there was presumably a difference in the control mechanism of microglia between sexes. Further research is needed to explore the effects of neonatal sex steroids on immune cells function.

研究分野：神経科学

キーワード：痛覚 炎症性疼痛 性差 ミクログリア T細胞

1. 研究開始当初の背景

痛みの制御には性差があると考えられている。ヒトを含めた動物で、男性より女性の方が痛みの閾値が低く、慢性疼痛の発症率も高い。痛みの性差を生み出す要因の一つが、生殖腺から分泌される性ホルモン(エストロゲンやアンドロゲン)である。女性の卵巣から分泌されるエストロゲンの量は月経周期により変化するが、痛覚閾値も月経周期で変化し、エストロゲンが痛覚閾値の調節因子の一つであると考えられている。一方、男性の精巣から分泌されるアンドロゲンは、痛みに対して抑制的に作用することが知られ、更年期に伴ってその分泌量が減少すると、関節や筋肉の痛みも増加する傾向にある。また近年、マウスを用いた基礎研究において、脊髄レベルでは、オスではミクログリアが痛みに対して促進作用を呈する一方、メスではT細胞が痛みを引き起こす、という雌雄で異なるメカニズムが存在することも報告されている。しかし、痛みに関する伝導路や修飾要因は多岐に渡り、性差を生み出すメカニズムは未だ不明な点が多い。

2. 研究の目的

性ホルモンの役割については、主に生殖内分泌機能において論じられてきた。性ホルモンは発達期に脳に作用すると脳の性分化を引き起こし、オス化する。しかし、痛みの性差形成において、発達期の性ホルモンが影響を及ぼすか否かについては不明であった。この点を明らかにするため、新生仔期の性ホルモンを投与してオス化させたメスマウスを作製し、formalin testにおける炎症性疼痛の性差が変化するか否かを調べた。また、炎症性疼痛状態において活躍する免疫細胞が雌雄で異なるか否か、もし異なるのであれば、その雌雄差に対する発達期の性ホルモンの影響を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

新生仔期の性ホルモンが痛みの性差に及ぼす影響を調べるため、オス化したメスマウスの痛み行動を遺伝的メスおよび遺伝的オスの痛み行動と比較した。メスマウスをオス化するために、メスの仔マウスに出生1日目から5日間連続でエストラジオールを投与するか、出生1日目にテストステロンを皮下投与した。成熟期の性ホルモンの役割と比較するため、成熟期にテストステロンを投与したメスと遺伝的メス、遺伝的オスの痛み行動についても検証した。本実験では、痛み行動テストとしてformalin testを採用した。formalinを後肢足底部に投与し、投与後すぐに誘発される急性疼痛(phase 1: 0-10分間)と、その後一旦痛みが弱まった後、再び引き起こされる炎症性疼痛(Phase 2: 10-60分間)におけるlicking行動を測定した。formalin test以外にも、脊髄レベルで性差が観察されるか否かを調べるため、脊髄反射の指標であるtail-flick testも行い、脊髄より上部の経路を統合した痛み行動テストであると考えられているhotplate testも行った。先行研究より、慢性疼痛モデルの性差の原因の一つに免疫細胞の違いがあげられている。そこで、PLX3397を含有した給餌によってミクログリアを欠損させたマウスを用いて、formalin testで生じる痛みにおいてもミクログリアが寄与しているかを調べた。疼痛時に活躍するT細胞の影響に

についても比較するため、formalin 投与後の末梢血の白血球中における T 細胞の割合や、T 細胞に占めるヘルパー T 細胞およびキラー T 細胞の割合を測定した。

4 . 研究成果

Formalin test の phase 1 では、メス、オス、オス化したメスの三群間で licking 行動の時間に差はなかった。phase 2 では、オス化したメスは licking 時間が減少し、オスと同程度であることが認められた。一方、成熟期にテストステロンを投与したメスは、依然としてオスよりも長い licking 行動を示し、性差は消失しなかった。これらのことから、formalin によって引き起こされた炎症性疼痛における licking 行動の性差 (メス > オス) は、主に新生仔期の性ホルモンに依存し、成体期の性ホルモンには依存しない可能性が示唆された。また、メス、オス、オス化したメスにおいて、tail-flick test と hotplate test で群間差は見られなかった。そのため、formalin test で生じている炎症性疼痛の性差は、脊髄反射に性差が存在するわけではなく、また急性的な痛みの制御にも性差があるわけでないことが示された。続いて、メス、オス、オス化したメスに対して、それぞれ給餌によってミクログリアを除去した。各群ともにミクログリアの欠失により、licking 行動が減少した。しかし、licking 行動の時間分布において性差が認められ、ミクログリア除去によってその性差が消失した。そのため、炎症性疼痛におけるミクログリアの制御メカニズムは雌雄で異なる可能性も考えられる。新生期の性ステロイドが免疫細胞へ与える影響についてもさらなる研究が必要である。メス、オス、オス化したメスにおいて、formalin 投与 90 分後に、白血球中の T 細胞、ヘルパー T 細胞、キラー T 細胞の割合 (CD3/CD45、CD4SP/CD45、CD8SP/CD45) がそれぞれ増加した。T 細胞中のヘルパー T 細胞およびキラー T 細胞の割合 (CD4SP/CD3、CD8SP/CD3) は、三群間で差はなかった。このことから、本研究で使用した炎症性疼痛モデルの性差には T 細胞は関与しないことが明らかとなった。本実験より、発達期の性ステロイドが痛みの性差の形成に及ぼす影響が初めて明らかとなった。ヒトにとって、性差を考慮した鎮痛や除痛に繋がる疼痛の性差メカニズムの解明は重要であり、本実験はその解明に向けた基礎的知見を提供するものである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Abdelaal Manal S., Midorikawa Mitsuharu, Suzuki Toru, Kobayashi Kenta, Takata Norio, Miyata Mariko, Mimura Masaru, Tanaka Kenji F.	4. 巻 4
2. 論文標題 Dysfunction of parvalbumin-expressing cells in the thalamic reticular nucleus induces cortical spike-and-wave discharges and an unconscious state	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/braincomms/fcac010	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 Ueta Yoshifumi, Miyata Mariko	4. 巻 2
2. 論文標題 Electrophysiological and anatomical characterization of synaptic remodeling in the mouse whisker thalamus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 STAR Protocols	6. 最初と最後の頁 100743 ~ 100743
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.xpro.2021.100743	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 Hayakawa Nami, Matsumine Hajime, Fujii Kaori, Osaki Hironobu, Ueta Yoshifumi, Kamei Wataru, Niimi Yosuke, Miyata Mariko, Sakurai Hiroyuki	4. 巻 18
2. 論文標題 Facial nerve regeneration with bioabsorbable collagen conduits filled with collagen filaments: An experimental study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 302 ~ 308
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.reth.2021.08.006	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 Miyoshi Goichi, Ueta Yoshifumi, Natsubori Akiyo, Hiraga Kou, Osaki Hironobu, Yagasaki Yuki, Kishi Yusuke, Yanagawa Yuchio, Fishell Gord, Machold Robert P., Miyata Mariko	4. 巻 12
2. 論文標題 FoxG1 regulates the formation of cortical GABAergic circuit during an early postnatal critical period resulting in autism spectrum disorder-like phenotypes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-021-23987-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 -

1. 著者名 Osaki Hironobu, Kanaya Moeko, Ueta Yoshifumi, Miyata Mariko	4. 巻 -
2. 論文標題 Distinct nociresponsive region in mouse primary somatosensory cortex	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2021.04.14.439725	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 土谷尚嗣 宮田麻理子	4. 巻 73
2. 論文標題 感情クオリア構造とその神経基盤の解明に向けて.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 生体の科学	6. 最初と最後の頁 64-69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Midorikawa Mitsuharu, Miyata Mariko	4. 巻 118
2. 論文標題 Distinct functional developments of surviving and eliminated presynaptic terminals	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2022423118 ~
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2022423118	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 Ueta Yoshifumi, Miyata Mariko	4. 巻 34
2. 論文標題 Brainstem local microglia induce whisker map plasticity in the thalamus after peripheral nerve injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 108823 ~ 108823
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.108823	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 Ishii Daisuke, Osaki Hironobu, Yozu Arito, Ishibashi Kiyoshige, Kawamura Kenta, Yamamoto Satoshi, Miyata Mariko, Kohno Yutaka	4. 巻 401
2. 論文標題 Ipsilesional spatial bias after a focal cerebral infarction in the medial agranular cortex: A mouse model of unilateral spatial neglect	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Behavioural Brain Research	6. 最初と最後の頁 113097 ~ 113097
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbr.2020.113097	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 -

1. 著者名 Yagasaki Yuki, Katayama Yoko, Kinoshita Yoko, Nagata Tomonari, Kawakami Yoriko, Miyata Mariko	4. 巻 748
2. 論文標題 Macrophages are activated in the rat anterior pituitary under chronic inflammatory conditions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 135688 ~ 135688
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2021.135688	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 -

1. 著者名 Fujii Kaori, Matsumine Hajime, Osaki Hironobu, Ueta Yoshifumi, Kamei Wataru, Niimi Yosuke, Hashimoto Kazuki, Miyata Mariko, Sakurai Hiroyuki	4. 巻 14
2. 論文標題 Accelerated outgrowth in cross facial nerve grafts wrapped with adipose derived stem cell sheets	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine	6. 最初と最後の頁 1087 ~ 1099
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/term.3083	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 -

1. 著者名 Nagumo Yasuyuki, Ueta Yoshifumi, Nakayama Hisako, Osaki Hironobu, Takeuchi Yuichi, Uesaka Naofumi, Kano Masanobu, Miyata Mariko	4. 巻 31
2. 論文標題 Tonic GABAergic Inhibition Is Essential for Nerve Injury-Induced Afferent Remodeling in the Somatosensory Thalamus and Ectopic Sensations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 107797 ~ 107797
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.107797	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18件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Midorikawa Mitsuharu, Miyata Mariko
2. 発表標題 Development of presynaptic functions at surviving and eliminated synapses in the somatosensory thalamus.
3. 学会等名 44回 日本神経科学大会 第1回 CJK 国際会議（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nakayama Hisako, Miyata Mariko
2. 発表標題 Postsynaptic activity dependence of selective strengthening and an establishment of mono-innervation at whisker-related afferents to thalamic neuronal synapses.
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会/第1回 CJK 国際会議（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hironobu Osaki, Moeko Kanaya, Miyata Mariko
2. 発表標題 ptogenetic inhibition of the primary somatosensory cortex neurons reduces pain behavior in free-moving mice.
3. 学会等名 1st International Symposium on Hyper-Adaptability（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nakayama Hisako, Miyata Mariko
2. 発表標題 Social stress-induced remodeling of neuronal circuits in the sensory thalamus.
3. 学会等名 The 99th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮田麻理子
2. 発表標題 異所痛を生み出す脳内神経回路改編メカニズム.
3. 学会等名 第43回日本疼痛学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 植田禎史, 宮田麻理子
2. 発表標題 マウス体性感覚視床における末梢神経損傷後のシナプス改編制御
3. 学会等名 第68回中部日本生理学会2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮田麻理子
2. 発表標題 感覚によってつくられる視床の柔らかさ
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ueta Yoshifumi, Miyata Mariko
2. 発表標題 Microglia in the brainstem induces synaptic remodeling and map reorganization in the thalamus after peripheral nerve injury.
3. 学会等名 The 44th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮田麻理子
2. 発表標題 視床プレシナプス機能の発達
3. 学会等名 学術変革領域班会議（脳の若返りによる生涯可塑性誘導-iPlasticity-臨界期機構の解明と操作）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 尾崎弘展, 金谷萌子, 宮田麻理子
2. 発表標題 自由行動下マウスに対する痛み応答（行動）の自動計測と光遺伝学的制御
3. 学会等名 第2回新学術領域「超適応」全体会議
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮田麻理子
2. 発表標題 視床のシナプス刈り込みにおけるプレシナプス機能変化の解明
3. 学会等名 【臨界期生物学】第1回公開ウェブシンポジウムおよび第1回領域班会議
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 植田禎史, 宮田麻理子
2. 発表標題 末梢神経損傷に伴う脳幹局所的なミクログリア活性は視床ヒゲマップの可塑的再構築を引き起こす
3. 学会等名 2020年度シナプス研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮田麻理子
2. 発表標題 超適応メカニズムを利用した運動野刺激の除痛効果
3. 学会等名 新学術領域 A班 班会議
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Midorikawa Mitsuharu, Miyata Mariko
2. 発表標題 Sensory input dependent and independent development of presynaptic transmitter release mechanisms at lemniscal fiber terminals in the somatosensory thalamus
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 / 第98回日本生理学会大会 合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Miyata Mariko
2. 発表標題 The role of tonic GABAergic inhibition for nerve injury-induced afferent
3. 学会等名 遺伝研研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ueta Yoshifumi, Miyata Mariko
2. 発表標題 Microglia in the brainstem promote peripheral nerve injury-induced circuit reorganization in the thalamus
3. 学会等名 The 63rd Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hironobu Osaki, Moeko Kanaya, Yoshifumi Ueta, Mariko Miyata
2. 発表標題 The dysgranular area in the primary somatosensory cortex modulates nociception induced escape
3. 学会等名 The 43rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ueta Yoshifumi, Sekino Sachie, Katayama Yoko, Miyata Mariko
2. 発表標題 Brainstem microglia are critical for peripheral nerve injury-induced reorganization of thalamic circuits
3. 学会等名 The 43rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東京女子医科大学 医学部 神経生理学分野 https://www.twmu.ac.jp/neurophysiology/index.html</p>
--

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
研究分担者	金谷 萌子 (Kanaya Moeko) (00759805)	東京女子医科大学・医学部・助教 (32653)	

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