

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 6月 4日現在

機関番号：33919

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22790233

研究課題名（和文）慢性的に不安や恐怖感情に曝された時に起こる性機能障害

研究課題名（英文） Repeated psychological stress induces sexual behavioral impairments

研究代表者

間宮 隆吉（MAMIYA TAKAYOSHI）

名城大学・薬学部・助教

研究者番号：70340297

研究成果の概要（和文）：

本研究では、心理的ストレスと性機能障害との関連性、およびその解決手段を検討した。5週齢の雄性マウス（C57BL/6J）を用い、コミュニケーションボックスによって心理的ストレスを1週間負荷した。また、心理的ストレス負荷後に豊かな環境下で飼育することの影響を行動薬理学的観点から観察した。その結果、心理的ストレス負荷によって社会性行動障害と共に性行動障害が誘発されること、性行動障害の緩解のためには2週間の豊かな環境下飼育では不十分であることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

We examined the influences of psychological stress on sexual behaviors using the communication box method in mice. Eight-week old C57BL/6J male mice exposed to stress repeatedly decreased in the numbers of approaches and mounting to females, and showed deficits of social behaviors. Enriched environments for 2 weeks attenuated impairments of sociability but not sexual behaviors.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,000,000	600,000	2,600,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・環境生理学（含体力医学・栄養生理学）

キーワード：

コミュニケーションボックス、心理的ストレス、性的行動、社会性行動、豊かな環境

1. 研究開始当初の背景

現代社会では年代を問わず、学校、職場など日常生活で感情を抑えて耐えなくてはならない状況に遭遇する。この状況が繰り返されると体に様々な変調をきたす。一方、近年、青年/壮年期のセックスレスやEDなど性機

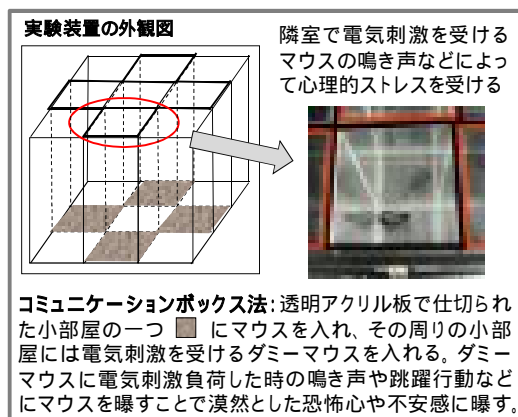
能不全で悩む人々が増えてきている。日常的に受けるストレスと男性性機能障害との関連性は明らかになっていない。どのような原因で起きているのかを明らかにすることや、発症機序の解明、さらに治療薬の開発などは我々研究者に課された責務である。

2. 研究の目的

心理的ストレスが各種行動にどのような影響を及ぼすか検討するために、コミュニケーションボックス法による心理的ストレスの連続的負荷後の行動（性的行動を含む）を観察した。また、新たな治療あるいは予防的方法を開発するために、豊かな環境下で飼育することによって、障害された行動が緩解されるかどうか検討した。

3. 研究の方法

実験には、5週齢の雄性マウス(C57BL/6J)を用い、コミュニケーションボックスによる心理的ストレスを1週間与えた(下図参照)。その後2週間透明アクリル製ケージ(L50 x W30 x H20 cm)内にプラスチック製のトンネル、シーソー、滑車および木製の小部屋を設置し、これを豊かな環境としてこのケージ内で飼育した。また、遊具を設置しないケージ内で飼育する群も用意した。飼育後、行動学的手法を用いてオープンフィールド試験、社会性行動試験、新奇物体認知試験を行い、情動機能、認知機能および性行動について評価した。なお、動物実験については名城大学動物実験委員会の承認を得て行った。



4. 研究成果

(1) 心理的ストレス負荷による行動変化

オープンフィールド試験：観察した移所行動、立ち上がり回数、身繕い回数、および脱糞数、排尿回数については恐怖及び不安暴露による有意な変化は認められなかった。このことは新規環境に暴露されても、際立った情動障害が誘発されないことを示していると考えられる。

社会性行動試験：恐怖及び不安暴露によって、10分間の相手マウスに対する追尾およびアプローチ潜時が有意に延長した。この際に相手マウスを雄性と雌性に対する反応に分けて解析したところ、相手が雄性の場合、暴露群と非暴露群で有意な差は認められなかった。一方、相手が雌性の場合、非暴露マウスの雌性マウスへの接触潜時は延長する

傾向が認められたが、有意ではなかった。このことは通常、性的にも成熟した雄性マウスは雌性マウスに対して興味を示すが、ストレス負荷によって興味が薄れると考えられる。そこで次にホルモン処置した雌性マウスに対する恐怖及び不安暴露の影響について、性行動を指標に検討した。

性行動試験：恐怖及び不安暴露した雄性マウスの雌性マウスへの接触およびマウンティング潜時は非暴露マウスと比較して有意に延長していた。このことから、恐怖及び不安暴露された雄性マウスは雌性マウスに対する興味が低下したと考えられる。

新奇物体認知試験：恐怖及び不安暴露によって認知機能に影響があるかどうかを調べた。その結果、訓練試行での物体に対する嗜好性、保持試行での新奇物体に対する認知能力ともに恐怖及び不安暴露による影響は見いだせなかった。しかし、訓練試行時の物体に対する総接触及びアプローチ時間が暴露群で有意に低下していた。

(2) 豊かな環境下での飼育による作用

社会性行動試験：(1)で観察された行動障害が緩解される傾向にあった。

性行動試験：(1)で観察された雌性マウスへの接触およびマウンティング潜時の延長は緩解されなかった。

本研究課題のまとめ

行動指標	心理的ストレス負荷による影響	豊かな環境下での飼育
オープンフィールド試験(不安感受性)	変化なし	-
社会性行動(社会性)	障害	緩解(傾向)
性行動	障害	緩解せず
新奇物体認知試験(認知機能)	変化なし	-

以上のことから、コミュニケーションボックス法を利用した恐怖および不安(心理的ストレス)暴露によって、雄性マウスの社会性行動および雌性マウスに対する性行動が障害されることが明らかとなった。既に、豊かな環境で飼育することは行動障害を改善することが報告されている。そこで2週間豊かな環境下で飼育し、同様に行動評価を行った。その結果、心理的ストレスによる社会性行動障害は緩解する傾向にあったが、有意ではなかった。また、性行動障害については緩解しなかった。今後は2週間以上豊かな環境下で飼育することを検討したい。さらに行動障害のメカニズムや治療薬開発に向けた検討も必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計6件)

Takeao Koseki, Akihiro Mouri, Takayoshi Mamiya, Yuki Aoyama, Kazuya Toriumi, Shizuka Suzuki, Azusa Nakajima, Takuma Yamada, Taku Nagai, and Toshitaka Nabeshima : Exposure to enriched environments during adolescence prevents abnormal behaviours associated with histone deacetylation in phencyclidine-treated mice. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, (2012) *in press.*, DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S1461145711001672> (査読有)

Akihiro Mouri, Takeao Koseki, Shihō Narusawa, Minae Niwa, Takayoshi Mamiya, Shin-ichi Kano, Akira Sawa, and Toshitaka Nabeshima : Mouse strain differences in phencyclidine-induced behavioral changes. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 15(6):767-79 (2012) (査読有)

Ping Lu, Takayoshi Mamiya, Lingling Lu, Akihiro Mouri, Takashi Ikejima, Hyung-Chun Kim, Li-Bo Zou, Toshitaka Nabeshima : Xanthoceraside attenuates amyloid β peptide - induced learning and memory impairments in mice. *Psychopharmacology (Berl.)*, 219(1):181-90 (2012) (査読有)

Tursun Alkam, Masayuki Hiramatsu, Takayoshi Mamiya, Yuki Aoyama, Atsumi Nitta, Kiyofumi Yamada, Hyung-Chun Kim, Toshitaka Nabeshima : Evaluation of object-based attention in mice. *Behav. Brain Res.*, 220, 185-193 (2011) (査読有)

Lingling Lu, Takayoshi Mamiya, Ping Lu, Kazuya Toriumi, Akihiro Mouri, Masayuki Hiramatsu, Li-Bo Zou, and Toshitaka Nabeshima : Prenatal exposure to PCP produces behavioral deficits accompanied by the overexpression of GLAST in the prefrontal cortex of postpubertal mice. *Behav. Brain Res.*, 220, 132-139 (2011) (査読有)

Qian Chen, Mingxi Tang, Takayoshi Mamiya, Heh-In Im, Xiaoli Xiong, Anu Joseph, and Ya-Ping Tang: Bi-directional effect of cholecystokinin receptor-2 overexpression on

stress-triggered fear memory and anxiety in the mouse. *PLoS One.*, 5, e15999 (2010) (査読有)

〔学会発表〕(計17件)

布目貴大、毛利彰宏、青山雄紀、松本友里恵、鳥海和也、古関竹直、間宮隆吉、澤 明、山田清文、鍋島俊隆：妊娠期における温度および日照環境の変化は依存性薬物および遺伝子変異による統合失調症様行動変化に対して脆弱化させる 第85回日本薬理学会年会(京都)平成24年3月15日

鶴岡裕生、間宮隆吉、大橋玄季、古関竹直、鳥海和也、毛利彰宏、鍋島俊隆：心理的ストレスは情動障害を誘発する：コレキトキニン系の関与 第85回日本薬理学会年会(京都)平成24年3月15日

鳥海和也、毛利彰宏、成澤志穂、青山雄紀、井川夏美、陸 玲玲、永井 拓、間宮隆吉、鍋島俊隆：胎生期におけるフェンサイクリジンの投与は神経前駆細胞の分裂を障害し、前頭前皮質内グルタミン酸作動性神経細胞数の減少を生じる 第85回日本薬理学会年会(京都)平成24年3月14日

古関竹直、毛利彰宏、間宮隆吉、青山雄紀、鳥海和也、鈴木静香、中島杏紗、山田宅磨、永井 拓、鍋島俊隆：幼若期のエンリッチ環境はフェンサイクリジン連続投与マウスのヒストンアセチル化に関連した行動異常を予防する 第85回日本薬理学会年会(京都)平成24年3月14日

古関竹直、毛利彰宏、鈴木静香、中島杏紗、間宮隆吉、鍋島俊隆：ガラントミンのメタンフェタミン依存形成抑制作用におけるニコチン性およびムスカリン性アセチルコリン受容体の関与 第21回日本臨床精神神経薬理学会・第41回日本神経精神薬理学会 合同年会(東京)平成23年10月29日

Akihiro Mouri, Aya Sasaki, Ken Watanabe, Chiharu Sogawa, Shigeo Kitayama, Takayoshi Mamiya, Yoshiaki Miyamoto, Kiyofumi Yamada, Yukihiro Noda, Toshitaka Nabeshima : MAGE-D1 regulates the expression of depressive endophenotypes through ubiquitylation of serotonin transporter. 第32回内藤コンファレンス(山梨県北杜市)平成23年10月19日

古関竹直、毛利彰宏、鈴木静香、中島杏紗、間宮隆吉、鍋島俊隆：メタンフェタミン依存に対するガラントミンの抑制

作用 平成 23 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会(名古屋)平成 23 年 10 月 13 日

瀨みなみ、箕浦由里絵、古関竹直、間宮隆吉、鍋島俊隆：メタンフェタミン依存に対するコレシストキニン2受容体拮抗薬 CI-988 の抑制作用 平成 23 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会(名古屋)平成 23 年 10 月 13 日

本荘龍輝、鳥海和也、渡辺裕之、宋 梓瑜、近藤水生、武藤瑛里子、間宮隆吉、新田淳美、福島 健、鍋島俊隆：Shati 遺伝子欠損マウスにおける行動異常と脳内の神経化学的な変化 平成 23 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会(名古屋)平成 23 年 10 月 13 日

近藤水生、鳥海和也、本荘龍輝、武藤瑛里子、古関竹直、間宮隆吉、永井 拓、新田淳美、山田清文、鍋島俊隆：新規薬物依存抑制因子 Shati 結合タンパク質の探索 平成 23 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会(名古屋)平成 23 年 10 月 13 日

布目貴大、毛利彰宏、青山雄紀、鳥海和也、古関竹直、間宮隆吉、鍋島俊隆：依存性薬物による精神障害への冬季出産の影響 平成 23 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会(名古屋)平成 23 年 10 月 13 日

Akihiro Mouri, Takenao Koseki, Shiho Narusawa, Minae Niwa, Takayoshi Mamiya, Shin-ichi Kano, Akira Sawa, Toshitaka Nabeshima : Mouse strain differences in phencyclidine-induced behavioral changes The 2nd Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology(韓国 ソウル)平成 23 年 9 月 24 日

Takenao Koseki, Akihiro Mouri, Takayoshi Mamiya, Yuki Aoyama, Kazuya Toriumi, Shizuka Suzuki, Azusa Nakajima, Takuma Yamada, Taku Nagai, Toshitaka Nabeshima : Enriched environment in adolescent prevents abnormal behavior associated with histone deacetylation in phencyclidine-treated mice The 2nd Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology(韓国 ソウル)平成 23 年 9 月 24 日

今井早希、間宮隆吉、鍋島俊隆、海老原史樹文：Usp46 突然変異マウスが示す尾懸垂行動時間の短縮は GABA 系を介する 日本動物心理学会・日本動物行動学会・応用動物行動学会・日本家畜管理学会合同学会(Animal2011)(東京)平成 23 年 9 月 8 日

毛利彰宏、肥田裕丈、安藤 雄、間宮隆吉、永井 拓、山田清文、鍋島俊隆、野田幸裕：新生児期の poly I:C 投与はフェンシクリジン投与によるグルタミン酸作動性神経伝達を障害し、異常行動を増悪させる 第 84 回日本薬理学会年会(横浜)平成 23 年 3 月 24 日

渡辺裕之、鳥海和也、宋 梓瑜、葛 丹、本荘龍輝、毛利彰宏、古関竹直、間宮隆吉、宮本嘉明、新田淳美、福島 健、鍋島俊隆：薬物依存関連分子 shati 遺伝子欠損マウスにおける行動異常と脳内の生化学的な変化 第 84 回日本薬理学会年会(横浜)平成 23 年 3 月 23 日

青山雄紀、毛利彰宏、鳥海和也、古関竹直、成澤志穂、井川夏実、間宮隆吉、鍋島俊隆：フェンサイクリジンによる異常行動に対するクロザピンのエピジェネティックな作用と GABA 関連遺伝子発現 第 84 回日本薬理学会年会(横浜)平成 23 年 3 月 23 日

〔図書〕(計 1 件)

鍋島俊隆(翻訳・監修)、間宮隆吉ら(分担翻訳) 我々の内なる狂気 統合失調症は神経生物学的過程である 336 ページ 星和書店(2011)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

間宮 隆吉 (MAMIYA TAKAYOSHI)
名城大学・薬学部・助教
研究者番号：70340297

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし