

平成 31 年 2 月 13 日

報道機関 各位

東北大学大学院情報科学研究科

不安や恐怖の感じ方に性差はあるか 分界条床核における性差

【発表のポイント】

- ・ 不安や恐怖の神経情報を処理する神経核にメス優位な性差の発見
- ・ 分界条床核内のストレスホルモンはメスに多く発現することが明らかに
- ・ 不安障害の成因解明への架け橋に

【概要】

われわれを含め、動物は不安や恐怖を感じると、心拍数が上昇するとともに、置かれたその環境から回避したり、物陰に身をすくめたりします。危機を感じさせるような状況下での瞬時判断は、脳内の複数の神経集団が協調して処理・決定していますが、その中でも扁桃体や分界条床核とよばれる神経集団の働きが重要になります。今回の研究から分界条床核の中に、オスよりもメスで大きな領域(体積ならびにそこに含まれる神経細胞数)が見つかりました。また、この領域にはストレスホルモンも存在しますが、このホルモンを含んでいる神経細胞数もメスで多く観察されました。近年、増加の一途をたどる不安障害は女性に多い傾向がありますが、こうした神経構築やストレスホルモンの発現の差が罹患率の性比に影響している可能性があります。

【詳細な説明】

東北大学大学院情報科学研究科の内田克哉助教と井樋慶一教授は、遺伝子改変マウスを用いて、不安や恐怖に関与した行動を制御するとされる分界条床核背外側核内のコルチコトロピン放出因子 (CRF) 含有ニューロンにメス優位な性差があることを発見しました。

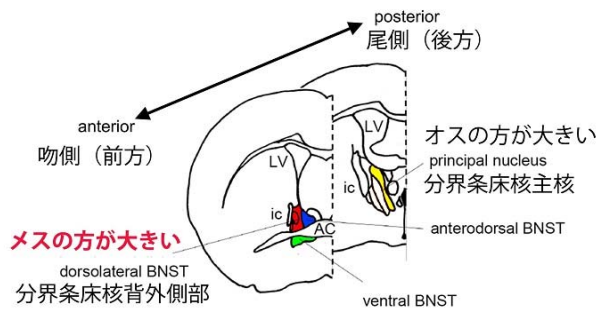


図1 分界条床核の概略図

図1 分界条床核の概略図

分界条床核(the bed nucleus of the stria terminalis, BNST)は複数の異なる神経集団(亜核)から構成されており、尾側に位置する主核の体積はメスとくらべてオスで大きく、またニューロンの数も多いため、主核はオス優位な性的二型核として知られています。ラットのコルチコトロピン放出因子(corticotrophin-releasing factor, CRF)含有ニューロンは主核にはほとんど存在しておらず吻側に集中していることが知られていますが、マウスでは CRF を可視化する上での技術的な困難により、その分布は明らかにされてはいませんでした。今回、私たちは、*crf* プロモーターを利用した遺伝子改変マウスを用いることで、マウス分界条床核における CRF ニューロンの分布が明らかになったと同時に、詳細な形態計測解析によってマウス分界条床核背外側部におけるメス優位性が明らかになりました。

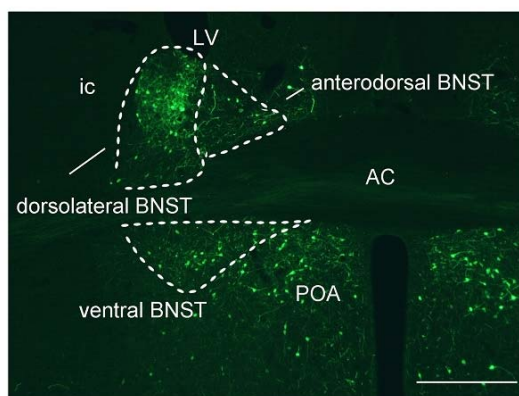


図2 分界条床核におけるCRF-Venusニューロン

図2 分界条床核の CRF-Venus ニューロン

図中のグリーン蛍光 (Venus タンパク質) を発しているニューロンが分界条床核における CRF ニューロンとみなすこ

とができます。マウス分界条床核の CRF-Venus ニューロンは、ラットと同様に尾側部にはほとんど観察されず、吻側部に集中して分布することが明らかになりました。そして図の顕微鏡写真から CRF-Venus ニューロンは、吻側部の中でも背外側部に集中していることがわかります。図中のスケールバーは 200 μm を示しています。

これまで、マウス分界条床核の CRF ニューロンの可視化は極めて困難でしたが、井樋慶一教授と新潟大学の崎村建司教授の開発した CRF-Venus Δ Neo マウス [CRF ニューロンが Venus (強化型黄色蛍光タンパク質) で標識されている] によってその困難が克服されました。CRF-Venus Δ Neo は分界条床核背外側核の Venus 発現ニューロン数は生殖腺除去により大きく変動することから (卵巣除去で減少し精巣除去で増加する)、性ステロイドホルモンの影響下にあることがわかりました。たとえば、卵巣除去成体メスマウスの Venus 発現ニューロン数は発情前期のメスマウスと比較し明らかに少なく、血中エストロゲンが重要な役割を担っていると考えられます。さらに、埼玉大学理学部の塚原伸治准教授らとの共同研究によるステレオロジー解析により、分界条床核背外側核内の総ニューロン数や容積にもメス優位な性的二型性が発見され、周産期の性ステロイドホルモン (おそらくアンドロゲン) が分界条床核背外側核形成に重要な役割を演じているものと考えられました。分界条床核主核はオス優位な性的二型核であることが知られていますが、メス優位な性的二型核の発見により、分界条床核は吻-尾方向に雌雄異なった細胞構築を有することが明らかになりました。また成体マウスの生殖腺除去は総ニューロン数や容積に影響をもたらさないことから、Venus 発現ニューロン数の性差は CRF 遺伝子プロモーターの活性化を反映したものと考えられます。マウスでは性周期に依存して不安様行動が変化しますが、これに分界条床核背外側核内の CRF 発現量が関与するのかもしれませんが。

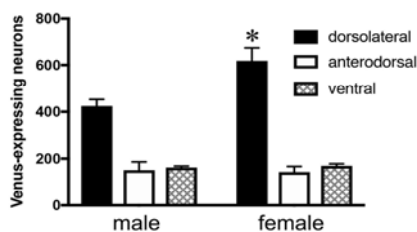


図3 分界条床核吻側部におけるCRF-Venusニューロン数

図3 分界条床核吻側部における CRF-Venus ニューロン

図2に示したように分界条床核の吻側部は大きく分けて3つの亜核が存在しています。CRF-Venus ニューロンは、いずれの亜核にも存在しますが、背外側部が CRF-Venus ニューロンを最も多く含みます (図中の黒色の棒グラフ)。そして、CRF-Venus ニューロン数に性差が観察されるのは背外側部のみです。

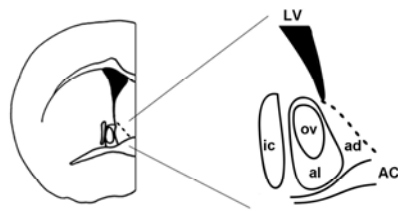


図4 分界条床核背外側部の垂核

図4 分界条床核吻側部の垂核

CRF-Venus ニューロンの集中する分界条床核背外側部はさらに2つの垂核から構成されています。ひとつは卵円状の oval nucleus of the BNST (ovBNST)という領域で、もうひとつは ovBNST を包み込み、前交連 (anterior commissure, AC)と内包 (internal capsule, ic)に接する anterolateral BNST (alBNST)という領域です。このうち ovBNST は、不安や恐怖に関連した神経情報を処理・修飾する扁桃体 (扁桃体中心核)と強い神経結合を持つことが知られています。また、ovBNST から alBNST への神経結合も存在しており、扁桃体中心核と分界条床核背外側部が一体となって、不安や恐怖に関連した行動発現を制御すると考えられています。

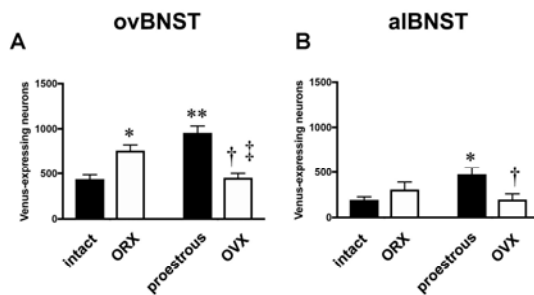


図5 2つの垂核におけるCRF-Venusニューロンの雌雄差

図5 2つの垂核におけるCRF-Venusニューロンの雌雄差

ovBNST ならびに alBNST の両方の神経核において、CRF-Venus ニューロン数はオスよりもメスに多いことが明らかになりました (図4A の精巣が無傷であることを意味する intact と性周期が発情前期に該当する proestrous を比較すると proestrous の Venus ニューロン数が多いことがわかります)。また、発情前期群とくらべて、卵巣を除去した実験群 (OVX, ovariectomy) では、CRF-Venus ニューロン数が顕著に減少していますので、CRF-Venus ニューロン数の維持には女性ホルモンとしてのエストロゲンが重要な役割を演じているものと考えられます。くわえて、ovBNST では、intact 群とくらべて精巣除去群 (ORX, orchietomy) の CRF-Venus ニューロン数が増加していますので、アンドロゲンも細胞数の制御に重要と思われま。

一方、ここでは図示していませんが、各領域の総ニューロン数は、生殖腺除去により変化しないことから、CRF-Venus ニューロン数の変化は CRF 遺伝子プロモーターの活性化を反映したものと考えられます (詳しくは論文をご覧ください)。

今回、CRF-Venus Δ Neo マウスを用いて分界条床核核の CRF ニューロンの可視化に成功したことで、(1)分界条床核背外側核内 CRF 発現の性差ならびに(2)同領域における性的二型核の存在が初めて明らかになりました。本研究の発展により、近年罹患率が増加している不安障害のメカニズム解明につながることを期待されます。

本研究は東北大学情報科学研究科教育研究充実費ならびに、一部、日本学術振興会科学研究補助金の支援によっておこなわれました。

本研究成果は、2019年1月28日、米国 the Organization for the Study of Sex Differences と the Society for Women's Health Research の機関紙である“Biology of Sex Differences”に掲載されました。

【論文題目】

題目: Female-biased sexual dimorphism of corticotropin-releasing factor neurons in the bed nucleus of the stria terminalis.

著者: Katsuya Uchida, Hiroko Otsuka, Masahiro Morishita,
Shinji Tsukahara, Tatsuya Sato, Kenji Sakimura, Keiichi Itoi.

雑誌: Biology of Sex Differences

Volume Page:

<https://link.springer.com/article/10.1186/s13293-019-0221-2>

DOI: [10.1186/s13293-019-0221-2](https://doi.org/10.1186/s13293-019-0221-2)

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東北大学 大学院情報科学研究科

教授 井樋 慶一

Tel: 022-795-4741

E-mail: itoik@m.tohoku.ac.jp

<報道担当>

東北大学 大学院情報科学研究科 広報室

〒980-8579 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3-09

Tel: 022-795-4529 Fax: 022-795-5815

E-mail: koho@is.tohoku.ac.jp