

雌マウスの社会的敗北ストレスモデルの確立
～女性の暴力経験によるストレス関連障害を生物学的に研究するためのマウスを開発～

研究成果のポイント

1. 雌マウスが雄マウスから攻撃を受けた場合の影響を調べられる社会的敗北ストレスモデルを確立しました。
2. 社会的敗北ストレスは、雄のマウスやラットでは幅広く研究されていますが、通常、雄が雌を攻撃することはないため、雌ではあまり研究されていませんでした。
3. 本研究によって確立されたモデルにより、性差の社会的ストレスにおける生物学的基盤に関する研究が可能となりました。

国立大学法人筑波大学人間系 高橋阿貴助教は、米国マウントサイナイ医科大学 Scott Russo准教授らの研究グループ、ロックフェラー大学 Bruce McEwen教授との共同研究により、雌マウスにおける社会的敗北ストレスモデルの確立を行いました。

女性においては、うつ病や不安障害の発症率が男性よりも高いことが知られています。また、ストレス性障害における生物学的基盤には性差があることも示されています。しかし、モデル動物研究の多くは雄に偏っています。本研究では、雄マウスが雌マウスを攻撃するという異常な攻撃行動を引き起こすことで、雌マウスにおける社会的ストレスの影響を調べるための実験系を確立しました。この社会的敗北ストレスを受けた雌は、体重が減り、不安様行動を示すようになり、免疫系にも異常が生じることが明らかになりました。

本研究によって確立されたモデルにより、性差の社会的ストレスにおける生物学的基盤に関する研究が可能となりました。

本研究の成果は、2017年10月9日付「Scientific Reports」にて公開されました。

※本研究は、国際テニュアトラック助教制度の一環としてマウントサイナイ医科大学で実施されました。

研究の背景

ドメスティックバイオレンスをはじめとした暴力の経験により、うつ病や不安障害に苦しむ女性は少なくありません。女性は、うつ病や不安障害の発症率が男性より高いことも知られています。ストレス関連障害における生物学的基盤には性差があることが示されているものの、モデル動物研究の多くは雄に偏って行われています。特に、げっ歯類で用いられている社会的敗北ストレスモデルは、雄間の攻撃行動を用いているため、攻撃行動を向けられることが通常はほとんどない雌マウスでは研究することが容易ではありませんでした。雄マウスにおける社会的敗北ストレスモデルは、身体が大きく強い優位雄マウスから毎日攻撃を受け、さらに慢性的にその優位雄の隣に仕切りを挟んで置かれることで、敗北ストレスを受けた雄マウスが体重減少や社会行動の減少、うつ様症状などを示すようになるというものです。この行動変化には、ヒトで用いられている抗うつ薬が作用することが知られており、うつ病の動物モデルとして幅広く用いられています。また、この社会的敗北ストレスに対する脆弱性には個体差があり、その生物学的基盤の研究も幅広く行われ、多くの知見が蓄積されてきています。ただし、これは雄におけるメカニズムであり、雌においても同様の基盤が関与するのか、性差があるのかについて、研究する必要性がありました。そこで本研究では、雌マウスにおける社会的敗北ストレスモデルを確立することにしました。

研究内容と成果

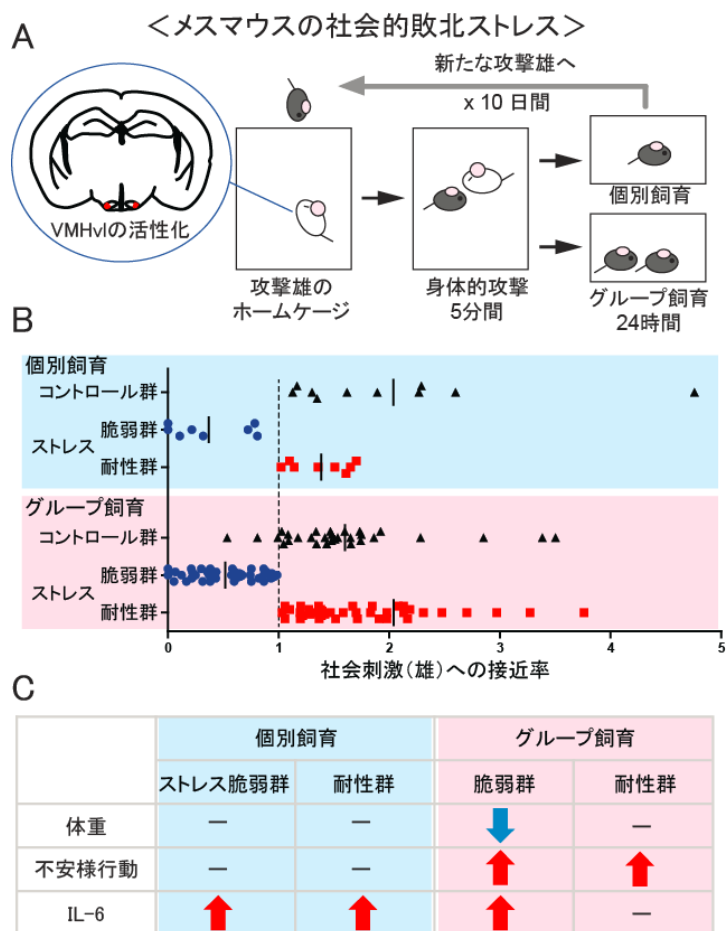
雄マウスは、通常は雌マウスに対して攻撃行動を行いません。ただ、先行研究から、視床下部の一部(視床下部腹内側核腹外側部; VMHvl)にあるエストロゲン受容体 α ($ER\alpha$)発現ニューロンを活性化することで、雄マウスが雌に対しても攻撃行動を行うようになることが報告されていました(Lin et al 2011 Nature, Lee et al 2014 Nature)。そこで、本研究ではDREADDという薬理遺伝学の方法^(注)を用いて、雄マウスのVMHvlの $ER\alpha$ ニューロンを活性化させることで、雌マウスに対する雄からの攻撃経験を10日間に渡って受けさせました。その結果、社会的敗北ストレスを受けた雌のストレス感受性には個体差があることが確認されました。すなわち、ほぼ半数の個体はストレス経験後に、体重が大幅に減少し、別の雄マウスを避けるようになりましたが、残りの半数は、体重や社会行動の変化は生じませんでした。ただし、敗北ストレスを受けたすべての雌において、不安様行動が高くなりました。雄マウスの知見から、社会的敗北ストレスによって、抹消の免疫系にも変化が生ずることが分かってきており、特にインターロイキン6(IL-6)という炎症性サイトカインが、ストレス感受性に関与することが明らかになっていました(Hodes et al 2014 PNAS)。本研究において、雌マウスの血中IL-6量を調べたところ、雌においてもストレス感受性が高い個体でIL-6の過剰な増加が認められ、IL-6は雄雌ともにストレス感受性の個体差に関与することが明らかになりました。

また、攻撃を受けている時間以外の社会環境も、ストレス感受性に影響することが分かりました。攻撃雄の仕切りの横に置かれた雌は、ほとんどの個体がストレス耐性が高い結果となりました。一方、雌と一緒にいると、約半数が、体重減少や社会行動、血中IL-6量において、ストレス脆弱性が高い個体となりました。個別飼育されると、雄とは違い、雌にとってはそれ自体がストレスとなり、敗北ストレスを受けたすべての個体でIL-6が増加しました。

今後の展開

本研究により、雌マウスにおいても、社会的敗北ストレスモデルを用いて研究することが可能となりました。雄マウスの社会的敗北ストレスモデルから明らかになってきている知見について、既にいくつかの他機関との共同研究により、その性差の解析が始まっています。ヒトにおいては、女性のほうがうつ病や不安障害の発症率が高いことや、それら精神疾患の生物学的メカニズムに性差があることが示唆されてきています。このことから、女性に対してより適切な治療薬の開発が求められており、本モデルからその創薬につながりうる生物学的基盤研究の進展が期待されます。

参考図



A. 雌マウスは1日1回、VMHvlのER α ニューロンを活性化した雄から攻撃を受けた。その後、個別飼育される群とグループ飼育される群に分かれた。

B. 社会刺激(雄マウス)の入った筒と、空の筒のどちらを長く探索するかを調べるテストにおいて、ストレスを受けていないコントロール群は、社会刺激を好む(接近率が1以上)。一方、敗北ストレスを受けた個体は、個別飼育された雌でも、グループ飼育された雌でも同様に、半数は社会刺激を避けるようになった(脆弱群)のに対し、半数はコントロール群と変わらず社会刺激を好んだ(耐性群)。

C. 個別飼育群では、コントロール群でも体重増加が認められず、不安様行動が高い傾向にあったため、敗北ストレスの効果が見られなかった。IL-6は脆弱群でも耐性群でもコントロール群より増加した。一方、グループ飼育群では、脆弱群では体重減少や不安様行動の増加、IL-6の増加が見られ、耐性群では不安様行動の増加だけが認められた。

用語解説

注) DREADDという薬理遺伝学の方法:

DREADDとはDesigner Receptors Exclusively Activated by Designer Drugの略で、標的とした細胞腫を特異的に活性化もしくは抑制化する薬理遺伝学的手法です。薬理遺伝学では、人工的にデザインされた薬剤によって活性化される受容体を人工的に作成し、それを遺伝学的手法を用いて目的となる細胞腫に発現させます。この受容体は内在性の因子には応答しないため、通常は不活性化状態ですが、その薬剤を投与したときのみ応答して、発現している細胞の活動を変化させます。今回の実験では、脳内のVMHvlという領域のER α 発現ニューロンだけに、DREADDの受容体を発現させ、実験の前にその受容体を活性化させる薬剤(CNO)を投与しました。

参考文献

- Lin, D. et al. Functional identification of an aggression locus in the mouse hypothalamus. *Nature* 470, 221–226 (2011).
- Lee, H. et al. Scalable control of mounting and attack by *Esr1*+ neurons in the ventromedial hypothalamus. *Nature* 509, 627–632 (2014).
- Hodes, G. E., Ménard, C. & Russo, S. J. Integrating Interleukin-6 into depression diagnosis and treatment. *Neurobiol. Stress* 4, 15–22 (2016).

掲載論文

【題名】 Establishment of a repeated social defeat stress model in female mice
(雌マウスにおける慢性社会的敗北ストレスモデルの確立)

【著者名】 Aki Takahashi^{1,2,3}, Jia-Ru Chung¹, Song Zhang⁴, Hongxing Zhang⁴, Yael Grossman¹, Hossein Aleyasin¹, Meghan E. Flanigan¹, Madeline L. Pfau¹, Caroline Menard¹, Dani Dumitriu¹, Georgia E. Hodes¹, Bruce S. McEwen³, Eric J. Nestler¹, Ming-Hu Han^{1,4}, Scott J. Russo^{1*}

<所属>

¹Fishberg Department of Neuroscience and Friedman Brain Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York 10029, United States, ²Laboratory of Behavioral Neuroendocrinology, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki 305–8577, Japan, ³Laboratory of Neuroendocrinology, The Rockefeller University, New York, NY 10065, United States, ⁴Department of Pharmacological Sciences and Institute for Systems Biomedicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York 10029, United States

【掲載誌】 Scientific Reports
DOI:10.1038/s41598-017-12811-8

問い合わせ先

高橋阿貴(たかはしあき)
筑波大学 人間系 助教