

雄マウスが雌の発情状態に基づいて社会的選好性を表出する神経基盤を解明

雄マウスが多くの他の個体の中から発情した雌個体を選び取るメカニズムを、エストロゲン受容体ベータ陽性細胞に着目して調べました。その結果、雌の発情状態の有無を区別する社会的選好性と、雄と雌を区別する社会的選好性とで、表出を制御する神経基盤が異なっていることが分かりました。

マウスなどの社会性動物では、攻撃行動や性行動をはじめとするさまざまな社会行動が、縄張り維持や繁殖に重要な役割を果たしています。このような社会行動の効率的、適応的な表出には、おのおのの個体が、相手の性や生殖状態などの特性に関する情報を的確に処理することが必要です。雄のマウスは、他の雄や非発情状態にある雌マウスに比べて、発情した雌個体に対して強い選好性を示すことが知られています。しかし、雄個体が相手個体の性や生殖状態に関する情報を処理し、最終的に発情した雌個体に選好性を示すようになる過程を制御する神経回路基盤については未解明でした。本研究では、社会的な情報の処理に関与することが知られている内側扁桃体に着目し、この領域に広く分布するエストロゲン受容体ベータ陽性細胞（MeA-ER β ⁺細胞）の役割を調べました。

MeA-ER β ⁺細胞を選択的に操作できるようにした遺伝子組み換え雄マウス（ER β -iCre）を用いて、社会的選好性テスト中の MeA-ER β ⁺細胞の神経活動を記録するとともに、薬理遺伝学的手法による MeA-ER β ⁺神経活動の抑制が選好性に及ぼす影響と、MeA-ER β ⁺細胞の下流の脳領域である分界条床核（BNST）の役割の検討を行いました。その結果、発情状態にある雌個体と非発情雌との区別に基づく社会的選好性と、相手個体の性の情報に基づく社会的選好性との神経基盤の違いが明らかになりました。すなわち、前者では MeA-ER β ⁺細胞の興奮が BNST に入力されることが必須であるのに対して、後者では、MeA-ER β ⁺細胞の活動とは独立した BNST の神経集団による制御機構が働いていると結論付けられました。

研究代表者

筑波大学人間系

小川 園子 特命教授

武縄 聡（人間総合科学研究科感性認知脳科学専攻 博士後期課程3年）

研究の背景

マウスなどの社会性動物では、攻撃行動や性行動をはじめとするさまざまな社会行動が、縄張り維持や繁殖に重要な役割を果たしています。このような社会行動の効率的、適応的な表出には、おのおのの個体が、相手の性や生殖状態などの特性に関する情報を的確に処理することが必要です。雄のマウスは、他の雄や非発情状態にある雌マウスに比べて、発情した雌個体に対して強い選好性を示すことが知られています。

本研究グループでは、これまでに、性ステロイドホルモンの一種であるエストラジオールが、内側扁桃体に存在するエストロゲン受容体に働くことが、社会的選好性に影響することを示唆する知見を得ていました。しかし、雄個体が、相手個体の性や生殖状態に関する情報をどのように処理し、最終的に発情した雌個体に選好性を示すようになるのか、その過程を制御する神経回路基盤については未解明のままです。

研究内容と成果

エストラジオールは主に卵巣で産生・分泌されるホルモンですが、雄では、精巣から分泌されるテストステロンが脳に運ばれ、神経細胞に取り込まれた後、一部はエストラジール変換され、エストロゲン受容体を介して働きます。エストロゲン受容体には、アルファとベータの2種類がありますが、本研究では、内側扁桃体に多く分布し、社会的な情報の処理に関与しているエストロゲン受容体ベータに着目して解析を進めました。

まず、内側扁桃体のエストロゲン受容体ベータ陽性神経細胞 (MeA-ER β ⁺細胞) を選択的に操作できるようにした遺伝子組み換えマウス (ER β -iCre マウス) を新たに作製しました。雄の ER β -iCre マウスに、発情した雌個体と非発情状態の雌個体、あるいは、発情した雌個体と雄個体を対提示し、それぞれに対する匂い嗅ぎ行動を測定する社会的選好性テスト^{注1)}を行ったところ、雄マウスは発情した雌個体に対して、より長い時間、匂い嗅ぎ行動を示すことが確かめられました。同時に、MeA-ER β ⁺細胞の神経活動をファイバーフォトメトリー法^{注2)}を用いて記録すると、非発情雌や雄マウスへの匂い嗅ぎ行動中に比べ、発情雌への匂い嗅ぎ行動中に MeA-ER β ⁺細胞がより強く活動していることが分かりました。

次に、MeA-ER β ⁺神経細胞の活動を薬理遺伝学的手法^{注3)}により抑制したところ、発情雌個体と非発情状態の雌個体のうち、発情雌への選好性のみが特異的に消失しました。一方、発情雌個体と雄個体を対提示した場合、発情雌への選好性には全く影響が見られませんでした。このことから、雄と雌といった相手個体の性の情報に基づく社会的選好性の神経基盤と、発情状態にある雌個体と非発情雌との区別に基づく社会的選好性の神経基盤は異なり、MeA-ER β ⁺細胞は後者を制御する神経回路において重要な役割を果たしていると考えられます (図1)。

さらに、雌の発情状態に基づく社会的選好性を制御する神経回路を解明するために、トレーサーウイルス^{注4)}を用いた神経解剖学的な検索を行ったところ、MeA-ER β ⁺細胞のほとんどが、分界条床核 (BNST) と呼ばれる領域に投射していることが分かりました。そこで、BNST 細胞の神経活動をファイバーフォトメトリー法により記録しました。その結果、MeA-ER β ⁺細胞の活動と同様、BNST 細胞でも、非発情雌や雄マウスに比べ、発情雌への匂い嗅ぎ行動中に、より強い興奮が見られました。ところが MeA-ER β ⁺の神経活動を抑制すると、発情雌への選好性が消失するとともに、BNST 細胞の興奮も見られなくなりました。一方、発情雌個体と雄個体を対提示した場合の発情雌への選好性および BNST 細胞の興奮には、影響は見られませんでした (図2)。

以上のことから、発情状態にある雌個体と非発情雌との区別に基づく社会的選好性には、MeA-ER β ⁺細胞から BNST への入力が必要であるのに対して、相手個体の性の情報に基づく社会的選好性について

は、MeA-ER β ⁺細胞の活動とは独立した BNST の神経集団による制御機構が働いていると結論づけられました (図3)。

今後の展開

本研究では、MeA-ER β ⁺細胞の神経活動に注目し、雄の社会的選好性がどのように制御されるのかを解明しました。次のステップとして、MeA-ER β ⁺細胞の機能的な性差や、性ステロイドホルモンがこれらの神経細胞にどのような影響を与えることで神経活動を調整するのかを解明していきます。

脳内の性ステロイドホルモンの状態と性ホルモン受容体を持つ神経細胞との相互作用を理解することにより、社会行動を支える脳基盤、さらには社会性や情動性の制御メカニズムの解明につながると期待されます。

参考図

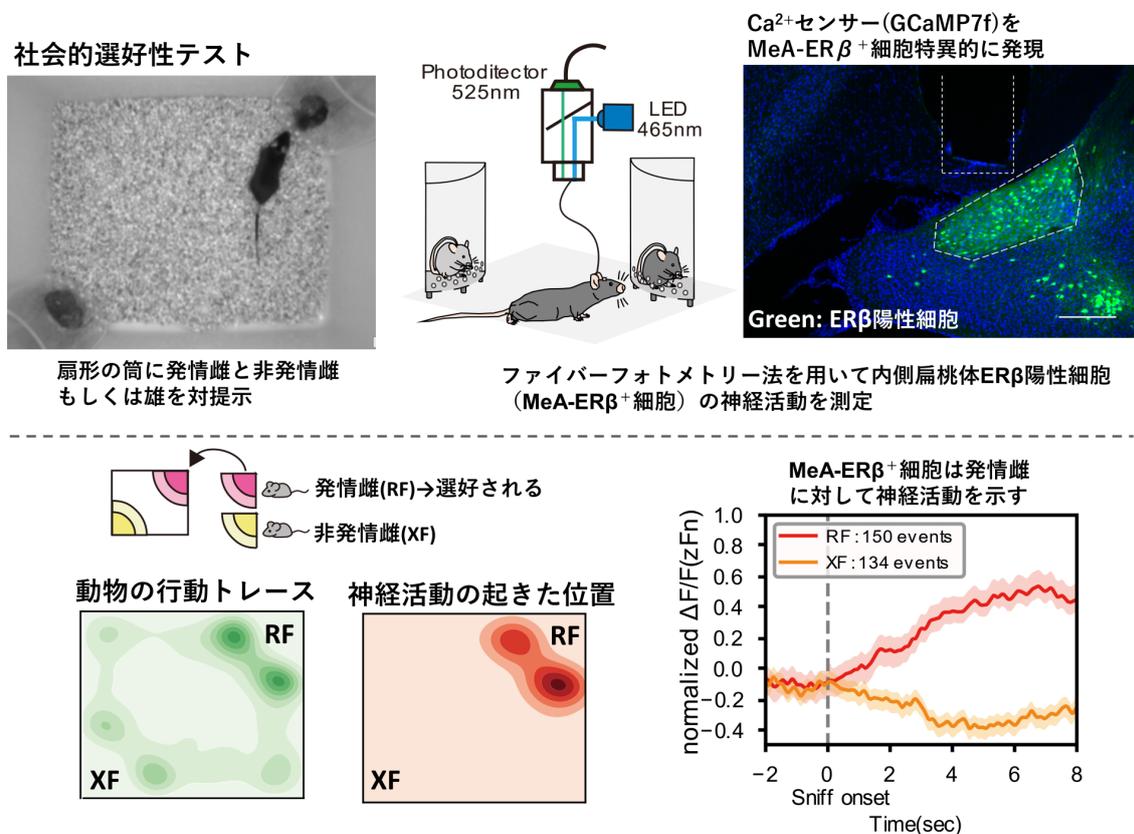


図1 内側扁桃体 MeA-ER β ⁺細胞の神経活動の測定

発情雌と非発情雌または雄を対提示する社会的選好性テスト (左上) では、雄マウスは発情雌に対して、より長い時間、探索行動 (匂い嗅ぎ) を示した (左下)。このテスト中に、ファイバーフォトメトリー法により MeA-ER β ⁺細胞の神経活動を記録したところ (右上)、非発情への探索時に比べて、発情雌への探索中により高い神経活動 (興奮) が見られた (右下)。

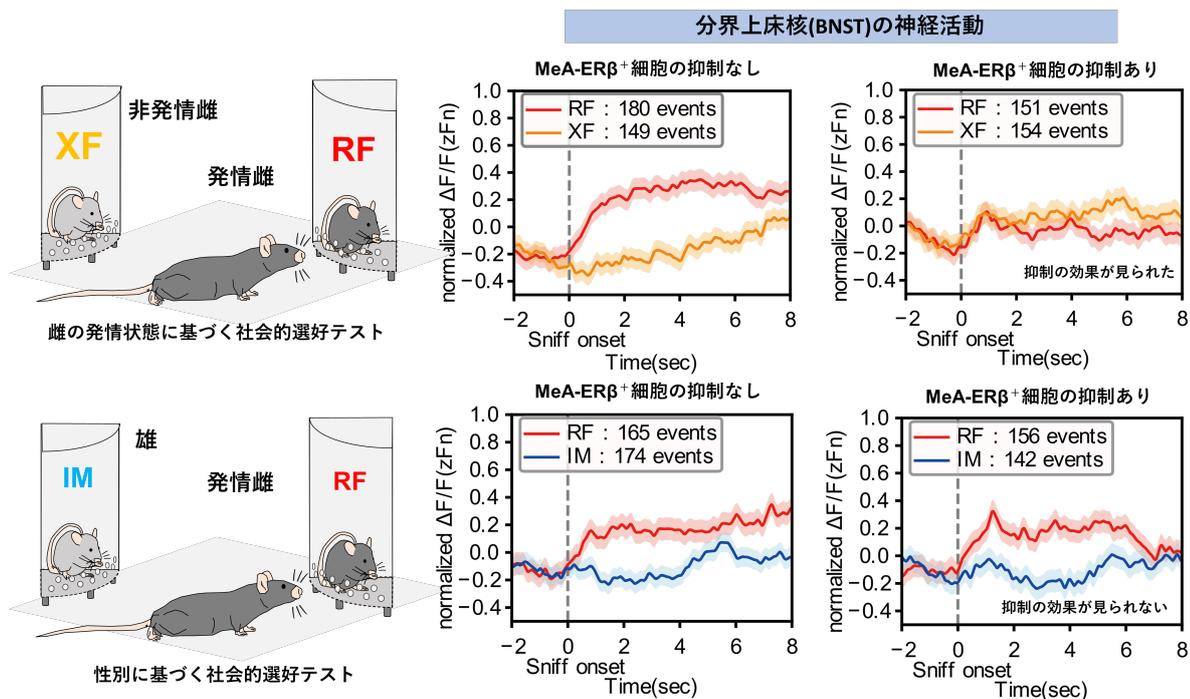


図2 MeA-ER β ⁺細胞の抑制が社会的選好性テスト中のBNSTの神経活動に及ぼす影響
 発情雌と非発情雌の対提示（上図）、発情雌と雄の対提示（下図）のどちらの社会的選好性テストにおいても、発情雌への探索行動中に、BNSTの神経活動が上昇した。MeA-ER β ⁺細胞の神経活動を抑制すると、発情雌と非発情雌の対提示テストでは、発情雌への探索行動中のBNSTの神経活動の上昇が阻害されたが、発情雌と雄の対提示テストでは影響は見られなかった。

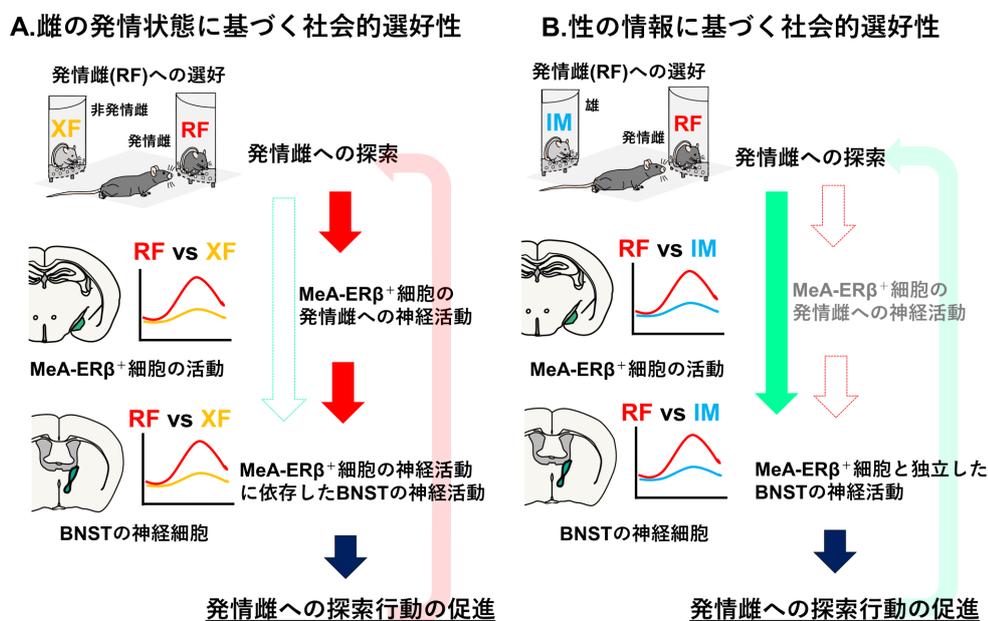


図3 発情雌への社会的選好に関わる神経回路の概要
 雌の発情状態に基づく社会的選好性(A)では、MeA-ER β ⁺細胞の神経活動がBNSTへ伝わり、発情雌への探索行動が促進される。性別の情報に基づく社会的選好性(B)では、MeA-ER β ⁺細胞の神経活動と独立してBNSTの神経活動が起こり、発情雌への探索行動が促進される。どちらの場合も、雄マウスは発情雌への社会的選好性を示すが、その神経回路、特にMeA-ER β ⁺細胞の役割は異なることが分かった。

用語解説

注1) 社会的選好性テスト

本研究では、匂いを探索できるように、下部に多数の小さな穴を開けた扇形の透明な2つの筒を用い、それぞれ異なる特性（発情雌、非発情雌、雄）の刺激個体を入れて、オープンフィールドの対角線上に配置した。被験体マウスに2つの刺激個体間を自由に探索させ、各筒への探索行動の時間と体の位置等から選好性を測定した。

注2) ファイバーフォトメトリー法

アデノ随伴ウイルス等を用いて、特定の神経細胞へ蛍光センサータンパク質を導入、発現させ、その蛍光強度の変化を光ファイバーを用いて測定する技術。本研究では、蛍光カルシウムセンサータンパク質である GCaMP7f を、ER β -iCre マウスの内側扁桃体領域 (MeA) の ER β (エストロゲン受容体ベータ) 発現細胞に導入し、カルシウム動態を計測することで、MeA-ER β ⁺細胞の神経活動を記録した。

注3) 薬理遺伝学的手法

人工的に遺伝子改変を行った受容体タンパク質と、これに結合して働く作動薬を用いて、任意のタイミングで神経細胞を操作する技術。本研究では、ヒト由来のアセチルコリン受容体をもとに改変された hM4Di と呼ばれる受容体を、アデノ随伴ウイルスを用いて MeA-ER β ⁺細胞に導入した。導入した動物に作動薬である CNO (クロザピン N-オキシド) を投与し、任意のタイミングで MeA-ER β ⁺細胞の神経活動を抑制した。

注4) トレーサウイルス

蛍光タンパク質 (GFP) を発現することで、特定の神経細胞の神経投射先、投射元を解剖学的に特定可能にするウイルスの総称。本研究では、神経終末端に局在するシナプシンと呼ばれるタンパク質に GFP を融合したタンパク質を、アデノ随伴ウイルスを用いて MeA-ER β ⁺細胞に導入し、GFP シグナルを検索することにより MeA-ER β ⁺細胞の投射先を同定した。

研究資金

本研究は、科研費による研究プロジェクト (15H05724, 22H02941) の一環として実施されました。

掲載論文

【題名】 Activity of estrogen receptor β expressing neurons in the medial amygdala regulates preference towards receptive females in male mice.

(内側扁桃体のエストロゲン受容体 β を発現する神経細胞の活動は発情雌に対する雄マウスの選好性の表出制御に関わる)

【著者名】 Satoshi Takenawa¹, Yutaro Nagasawa¹, Kim Go¹, Yoan Chérasse², Seiya Mizuno³, Kazuhiro Sano¹, and Sonoko Ogawa¹

¹ Laboratory of Behavioral Neuroendocrinology, University of Tsukuba, Tsukuba, 305-8577, Japan

² International Institute for Integrative Sleep Medicine (WPI-IIS), University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki 305-8575, Japan.

³ Laboratory Animal Resource Center and Trans-border Medical Research Center, Institute of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan.

【掲載誌】 *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*

【掲載日】 2023年10月11日

【DOI】 10.1073/pnas.2305950120

問い合わせ先

【研究に関すること】

小川 園子（おがわ そのこ）

筑波大学人間系 特命教授

URL: <https://trios.tsukuba.ac.jp/ja/researcher/0000001581>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp