

平成28年6月17日

報道関係者各位

国立大学法人 筑波大学

国立大学法人 埼玉大学

京都橘大学

テストステロンが思春期に脳の雄性化を促進するしくみ  
～雄性社会行動発達における思春期の役割とその脳内ホルモン機構の一端を解明～

研究成果のポイント

1. 雄マウスの内側扁桃体で、エストロゲン受容体アルファ<sup>※1)</sup>の発現を思春期前に阻害すると、成熟後の雄性社会行動の発現及び、内側扁桃体での神経細胞数が減少することを明らかにしました。
2. 内側扁桃体でのエストロゲン受容体アルファを介したテストステロンの脳部位特異的・思春期特異的な作用が、雄性社会行動の表出の基盤となる神経回路の構築に不可欠であることを示しました。
3. 本研究の成果は、性に特徴的な社会性や情動性の基盤となる脳内機構が思春期においてどのように構築されていくのかを知る上で重要な手掛りとなるものです。

国立大学法人筑波大学 人間系 小川園子教授らの研究グループは、国立大学法人埼玉大学 塚原伸治准教授、京都橘大学 坂本敏郎教授らの研究グループとの共同研究により、RNA干渉法<sup>※2)</sup>という技法を用いて雄マウスの内側扁桃体と呼ばれる脳部位でのエストロゲン受容体アルファの発現を思春期前に阻害すると、成熟後の雄性社会行動の発現が劇的に減少すること、さらには内側扁桃体での神経細胞数が雌化していることを明らかにしました\*。同グループは2013年の時点で既に、成熟後の雄マウスで同様の処置を行っても雄性社会行動の発現に影響がないことを報告しており(参考文献)、今回の結果は、思春期における内側扁桃体でのエストロゲン受容体アルファを介したテストステロンの脳部位特異的・時期特異的な作用が、雄性社会行動の表出の基盤となる神経回路の構築に不可欠であることを示唆するものです。

ヒトを含む多くのほ乳類では、社会性や情動性に性差が存在し、その違いは劇的なホルモンバランスの変化と急激な身体的成長が起こる思春期を境により顕著なものとなります。内側扁桃体は脳のなかでも特に社会性や情動性の性別特異的な制御に深く関わっているとされる部位です。しかし、性に特徴的な脳機能や行動の発達メカニズムは未だ完全には解明されていません。本研究の成果は、思春期におけるホルモンの働きにより、社会性や情動性の基盤となる脳内機構がどのように構築されていくのかを知る上で重要な手掛りとなります。

本研究の成果は、2016年6月20日付の米国学術誌「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)」に掲載されます。

\* 本研究は、科学研究費補助金補助研究 基盤(S)「社会性の形成・維持を司る神経内分泌機構の解明」(研究期間:平成27～31年度、研究代表者:小川園子)、科学研究費補助金補助研究 基盤(A)「エストロゲンによる社会行動制御の神経機構」(研究期間:平成23～27年度、研究代表者:小川園子)及び、筑波大学研究基盤支援プログラム(A)「思春期のステロイドホルモンが雄マウスの社会行動発達に及ぼす影響とその神経基盤」(研究期間:平成24年度、研究代表者:佐野一広・小川園子)の助成を得て実施されました。

## 研究の背景

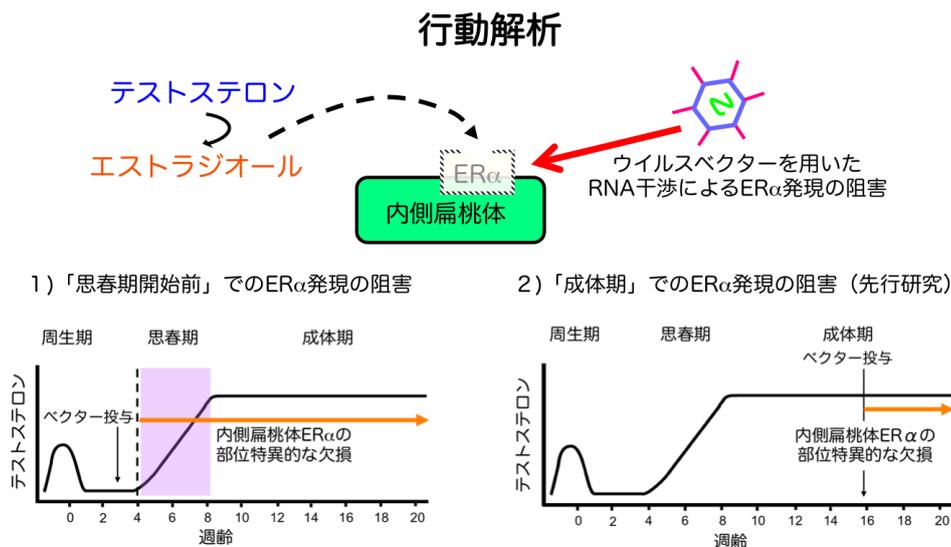
性ステロイドホルモンの一種であるテストステロンは、マウスをはじめとするげっ歯類において性行動や攻撃行動といった雄タイプの社会行動の発現に重要な役割を持っています。テストステロンには臨界期とよばれる発達途上の限られた期間において中枢神経機構を不可逆的に雄性化させる「形成作用」と、成熟後に中枢神経機構に作用して雄の社会行動の発現を促す「活性作用」の二種類の作用があります。これまでは、テストステロンによる形成作用は周生期<sup>注3)</sup>のみで起こると考えられてきましたが、近年の研究において、周生期のみにとどまらず、思春期におけるテストステロンの形成作用の重要性が明らかになってきました。テストステロンの作用機序にはアンドロゲン受容体を介するものと、芳香化酵素(アロマターゼ)によりエストラジオールへと変換された後、エストロゲン受容体を介して働くものがあります。周生期でのテストステロンの形成作用にはエストロゲン受容体アルファを介した作用機序が不可欠であることは知られていましたが、思春期での形成作用については、そのメカニズム及びテストステロンによる形成作用のターゲットとなる脳部位は明らかではありませんでした。

## 研究内容と成果

本研究では、特定遺伝子の発現を阻害する技法であるRNA干渉法を用いて、思春期発動前にあたる生後21日齢に雄マウスの内側扁桃帯においてエストロゲン受容体アルファ( $ER\alpha$ )の発現を阻害し、成熟後の性行動・攻撃行動の発現、加えて内側扁桃体の形態的発達に影響がみられるのかを検討しました。その結果、内側扁桃体での思春期前の  $ER\alpha$ 発現阻害により、1)成体期での性行動、攻撃行動がともに著しく減少すること(図1)、さらには2)内側扁桃体における神経細胞数が、エストロゲン受容体アルファの発現の阻害を受けていない雄とくらべ減少し、雌でみられる神経細胞数により近くなっていること(図2)をつきとめました。これらの結果は、思春期における内側扁桃体でのエストロゲン受容体アルファを介したテストステロンの脳部位特異的・時期特異的な作用が、雄性社会行動の表出の基盤となる神経回路の構築に不可欠であることを示唆するものです(図3)。

## 今後の展開

テストステロンは神経細胞の新生、移動、アポトーシス細胞死の誘導などさまざまな方法で脳の性差形成を引き起こすことが知られています。今後、思春期におけるエストロゲン受容体アルファを介したテストステロンの作用がどのようにして内側扁桃体の神経細胞数の性差を引き起こすのか、そして様々な種類のなかでも、どの種類の神経細胞が思春期でのエストロゲン受容体アルファの阻害により減少したのかを突き止めることで、より詳細な脳機能の性差形成、さらには社会性や情動性の性差形成のメカニズムの解明に繋がることが期待できます。



#### 内側扁桃体でのERα発現阻害の影響

	思春期前	成体期
性行動	↓↓	変化なし
攻撃行動	↓↓	変化なし

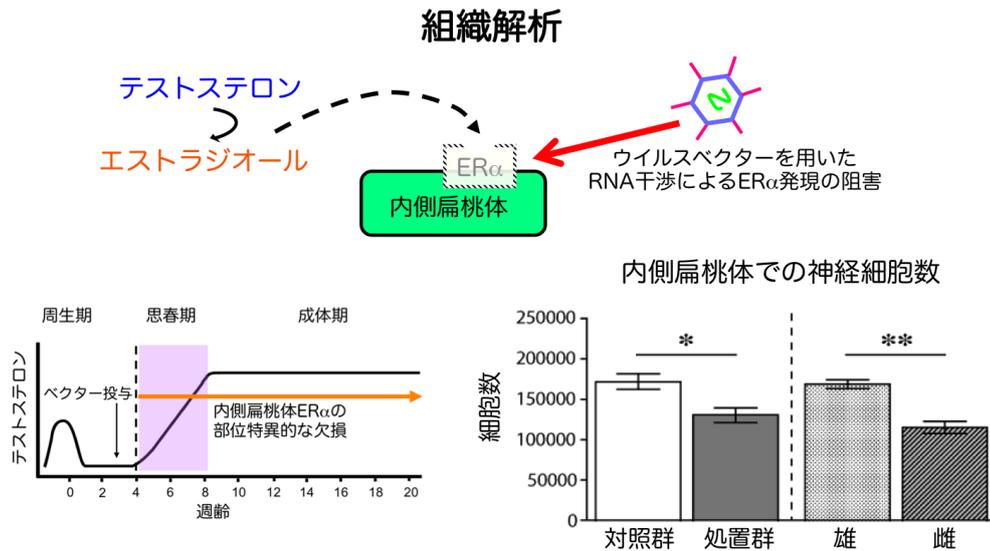
#### 思春期特有の影響



成体期での雄マウスの性・攻撃行動の発現には  
思春期における内側扁桃体でのERαを介したテストステロンの作用が不可欠。

図1. 思春期開始前と成熟後での内側扁桃体 ERα発現阻害の行動影響の比較

発現阻害による行動への影響は、阻害開始時期によって明らかに異なることから、内側扁桃体 ERαには思春期特有の役割があることが見いだされた。



内側扁桃体の形態的雄性化には  
思春期における内側扁桃体でのER $\alpha$ を介したテストステロンの作用が不可欠。

図2. 思春期開始前での内側扁桃体 ER $\alpha$ 発現の阻害による神経細胞数への影響

雄で思春期開始前に内側扁桃体 ER $\alpha$ の発現を阻害すると神経細胞の数が減少し(処置群)、雌でみられる神経細胞数により近くなることから、脳の完全な雄性化には思春期における内側扁桃体 ER $\alpha$ の活性が不可欠であることが見いだされた。

### 思春期における内側扁桃体ER $\alpha$ の部位特異的・時期特異的役割

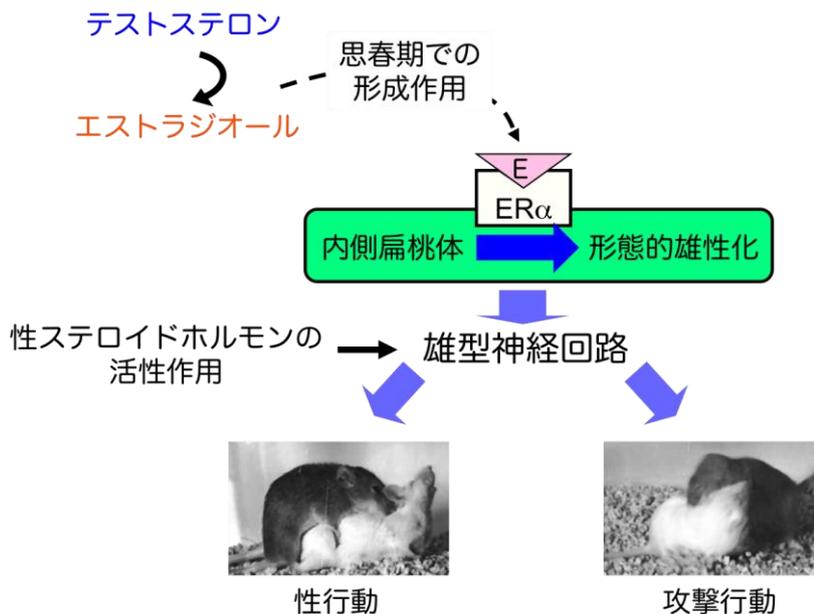


図3. 脳の雄性化における思春期での内側扁桃体 ER $\alpha$ の役割のイメージ図

内側扁桃体でのエストロゲン受容体アルファを介したテストステロンの脳部位特異的・思春期特異的な作用が、雄性社会行動の表出の基盤となる神経回路の構築に不可欠である。

## 用語解説

### 注1) エストロゲン受容体アルファ

ステロイドホルモンの一種であるエストロゲンが結合するエストロゲン受容体のサブタイプのひとつ。脳内には、他にもベータサブタイプが存在することが知られている。エストロゲンが結合することで活性化されると、核内に移行し DNA の特定部位に結合して様々な遺伝子の発現を調節する転写制御因子として機能する。

### 注2) RNA 干渉法

二本鎖 RNA と相補的な塩基配列を持つ mRNA が分解される現象を利用して人工的に二本鎖 RNA を導入することで特定の遺伝子発現を抑制する手法。

### 注3) 周生期

仔にとっての出生前数日～出生後数日にあたる時期で、雄においてのみ見られる高濃度のテストステロン分泌により脳の雄性化(脱雌性化)が起こるとされている。

## 参考文献

Sano K, Tsuda MC, Musatov S, Sakamoto T, Ogawa S (2013) Differential effects of site-specific knockdown of estrogen receptor  $\alpha$  in the medial amygdala, medial pre-optic area, and ventromedial nucleus of the hypothalamus on sexual and aggressive behavior of male mice. *Eur J Neurosci* 37(8):1308–1319.

## 掲載論文

【題名】 Pubertal activation of estrogen receptor  $\alpha$  in the medial amygdala is essential for the full expression of male social behavior in mice.

【著者名】 Kazuhiro Sano<sup>1,a</sup>, Mariko Nakata<sup>1</sup>, Sergei Musatov<sup>2,#</sup>, Masahiro Morishita<sup>3</sup>, Toshiro Sakamoto<sup>4</sup>, Shinji Tsukahara<sup>3</sup>, and Sonoko Ogawa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Behavioral Neuroendocrinology, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan.

<sup>2</sup>Laboratory of Molecular Neurosurgery, Weill Cornell University Medical College, New York, USA.

<sup>3</sup>Division of Life Science, Graduate School of Science and Engineering, Saitama University, Saitama, Japan.

<sup>4</sup>Department of Psychology, Kyoto Tachibana University, Kyoto, Japan.

<sup>a</sup>Current address: Center for Health and Environmental Risk Research, National Institute for Environmental Studies, Tsukuba, Japan

<sup>#</sup>S.M. was deceased on May 2015.

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

## 問合わせ先

小川 園子(おがわ そのこ)

筑波大学 人間系 教授

〒305-8572 茨城県つくば市天王台 1-1-1

E-mail: ogawa@kansei.tsukuba.ac.jp

Tel: 029-853-2966

塚原伸治(つかはら しんじ)

埼玉大学大学院理工学研究科 准教授

〒338-8570 埼玉県さいたま市桜区下大久保 255

E-mail: stsuka@mail.saitama-u.ac.jp

Tel: 048-858-3420

坂本敏郎(さかもと としろう)

京都橘大学 健康科学部 心理学科 教授

〒607-8175 京都市山科区大宅山田町 34

E-mail: sakamoto-t@tachibana-u.ac.jp

Tel: 075-574-4306