

令和 6 年 5 月 15 日現在

機関番号：12601

研究種目：学術変革領域研究(B)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H05140

研究課題名（和文）死と生の認識を生み出す、中枢神経メカニズムの解析

研究課題名（英文）Neural mechanisms underlying the representation of death

研究代表者

奥山 輝大 (Okuyama, Teruhiro)

東京大学・定量生命科学研究所・准教授

研究者番号：80625955

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 28,800,000円

研究成果の概要（和文）：マウスの「死」の認識を定量し、今後の神経活動操作・活動観察実験を行うための素地として、死体マウスや麻酔されたマウスなど、状態の異なる他マウス個体に対する接近度を定量する新規行動実験系を組み立てた（死体行動アッセイ）。その結果、マウスも他者を視覚や嗅覚といった感覚器で知覚した結果、生物体とオブジェクトとを区別している事が示唆された。さらに、この死体行動アッセイ中に、特定の嗅覚入力を特異的に欠損させたところ、「死」をマウスがどのように検出しているのかが明らかになった。今後、「死」と「生」の認識の相反性を規定する神経回路接続・神経修飾が明らかになることが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

私たちヒトは、他者の「死」を認識し、死者に対して埋葬などの儀礼を行う。動物界全体へと目を向けると、ゴリラ・チンパンジーのような霊長類から昆虫まで多くの動物が、同種他個体の死者に対する種特異的な多様な行動を示す事が、行動学研究によって記載されてきた。多くの場合、「死体」とは自らにとっての危険の象徴であり、逃走・警戒・回避といった強い負の情動の発現を伴う。従って、「死」の認識はどの動物にとっても自身の生存に直結する、極めて根源的な脳機能であるにも関わらず、これまでその中枢神経基盤はほとんど不明だった。本研究成果により、これまで未知であった「死」の認識の神経メカニズムの一端が明らかになった。

研究成果の概要（英文）：To quantitatively assess recognition of "death" in mice, we developed a novel behavioral experimental system (i.e., death recognition assay) to quantify the proximity to other mice in different states, such as dead mice or anesthetized mice. As a result, it was suggested that mice perceive others states through sensory organs such as vision and smell, and distinguish between living beings and objects. Furthermore, during the death recognition assay, by specifically silencing certain olfactory inputs, we clarified how mice detect "death." In the future, it is expected that the neural circuits and neural modulation defining the opposition between the recognition of "death" and "life" will be elucidated.

研究分野：行動神経科学

キーワード：社会性行動 死認識 アニマシー知覚 行動神経科学 神経生理学

1. 研究開始当初の背景

私たちヒトは、他者の「死」を認識し、死者に対して埋葬などの儀礼を行う。動物界全体へと目を向けると、ゴリラ・チンパンジーのような霊長類から昆虫まで多くの動物が、同種他個体の死者に対する種特異的な多様な行動を示す事が、行動学研究によって記載されてきた。例えば、ゾウは死にゆく仲間の周囲に集まり、積極的な補助行動や高周波数の特徴的発声を行い、死者を悼む事が知られている。一方、真社会性昆虫であるアリやハチの一群は、コロニーメンバーの死体を巣から積極的に廃棄する(ネクロフォレイシス行動)。また、ゼブラフィッシュにおいては、同種他個体の死体から出る成分は警報フェロモンとして機能し、強い忌避行動が誘起される。多くの場合、「死体」とは自らにとっての危険の象徴であり、逃走・警戒・忌避といった強い負の情動の発現を伴う。従って、「死」の認識はどの動物にとっても自身の生存に直結する、極めて根源的な脳機能であるにも関わらず、これまでその中枢神経基盤はほとんど明らかにされてこなかった。

我々は他者の「死」を、脳内でどのように表象し、「死」という概念・認識が生まれているのか？他者の死を、感覚器でどのように知覚し、「死」の認識中枢へと情報伝達しているのか？私たちにあって、死体とは「他者」の一形態なのか、「物体」の一形態なのか？死の認識の神経メカニズムは、種間で進化的に保存されているのか？このように、他者の死の認識の探索は、生物学から哲学に至るまで人類が幾度となく自問してきた「生命とは何か？」という問いに、神経科学の「認識」という観点から迫る、多くの魅力的な問いを生む。そこで本研究課題では、『我々は他者の「死」を、脳内でどのように表象し、「死」という概念・認識が生まれているのか？』という問いを、行動神経科学・神経生理学的手法を駆使して解き明かすことを試みた。

2. 研究の目的

「死」の認識を生み出す中枢ニューロンの同定に際し、研究代表者は「動物の他者認識の過程において、死と生の認識は必ず排反である点」に着目し、その認識を担う神経回路も何らかの形で相互抑制し合っているのではないかと着想した。これまでの研究により、「生」の認識を生むための神経基盤として、オキシトシン(Oxt)ニューロンが中心的役割を担う事が明らかになっている。自由行動下のマウスが、物体ではなく同種他個体と接触すると、Oxtニューロンが強く活動する。その結果、腹側被蓋野のドーパミンニューロンに対してOxtペプチドが放出され、報酬系が活性化することにより、生体マウスへの強い接近行動が発現する。そこで本研究は、「生」の認識に関与する事が既知であるOxtニューロンを出発点とし、相互抑制を掛け合っているニューロンを探索することにより、「死」の認識の生成に関与する神経回路の同定を試みる。

3. 研究の方法

研究代表グループでは、マウスの「死」の認識を定量し、今後の神経活動操作・活動観察実験を行うための素地として、死体マウスや麻酔されたマウスなど、状態の異なる他マウス個体に対する接近度を定量する新規行動実験系を組み立てた(死体行動アッセイ)。マウスも他者を視覚や嗅覚といった感覚器で知覚した結果、生物体とオブジェクトとを区別し、さらに、何らかの情報処理によって「死」の認識が脳内表象されている事が示唆された。本課題では、この死体行動アッセイ中に、光遺伝学による神経活動操作、或いは、Ca²⁺イメージングによる活動観察実験を遂行する事で、①どのような神経基盤によって、「死」と「生」の認識が生じるのか、②どのような神経処理演算によって生じるのか、③「死」と「生」の認識の相反性はどのような神経回路接続・神経修飾に起因するのか、の3点に重点を置き、死と生の神経メカニズムの解析を行う。

4. 研究成果

①「死の認識」を定量できる新規行動アッセイ系の確立

これまで我々の研究グループでは、マウスの「死」の認識を定量し、今後の神経活動操作・活動観察実験を行うための素地として、死体マウスや麻酔されたマウスなど、状態の異なる他マウス個体に対する接近度を定量する新規な「死体行動アッセイ系」を組み立てた。通常、マウスは他個体を認識すると積極的な接近行動を取る。一方、生体マウスよりも麻酔したマウスを避け、麻酔マウスより死んだ直後のマウスを避け、死んだ直後のマウスよりも死後24時間が経過したマウスを避けることが明らかとなった。さらに、接近時の行動をより詳細に定量したところ、頭部を嗅ぐ行動と、尾部を嗅ぐ行動は、死体条件ごとに異なって制御されており、それぞれの行動を制御する神経基盤の一端が明らかとなった。

以降の研究成果は、論文発表後に記載する。

下記に本領域研究の論文業績一覧を示す。

奥山班

<論文・著書> (全て査読有, #責任著者, *equal contribution)

1. Watarai A*, Tao K*, **Okuyama T#**.
Sexual representation of social memory in the ventral CA1 neurons. *bioRxiv* 2024
DOI: <https://doi.org/10.1101/2024.04.01.587523>
2. Watarai A*, Ishida K*, **Okuyama T#**
The ventral hippocampus and nucleus accumbens underlie long-term social memory about female conspecifics in male mice. *bioRxiv* 2024
DOI: <https://doi.org/10.1101/2024.01.08.574751>
3. Chung M, Imanaka K, Huang Z, Watarai A, Wang M, Tao K, Ejima H, Aida T, Feng G, **Okuyama T#**.
Conditional knockout of *Shank3* in the ventral CA1 by quantitative *in vivo* genome-editing impairs social memory in mice. *Nature Communications*, in press (2024)
DOI: <https://doi.org/10.1101/2024.01.22.576000>
4. Huang Z*, Chung M*, Tao K, Watarai A, Wang M, Ito H, **Okuyama T#**.
Ventromedial prefrontal neurons represent self-states shaped by vicarious fear in male mice. *Nature Communications*, 14, 3458 (2023)
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39081-5>
5. Tao K, Chung M, Watarai A, Huang Z, Wang M, **Okuyama T#**.
Disrupted social memory ensembles in the ventral hippocampus underlie social amnesia in autism-associated *Shank3* mutant mice. *Molecular psychiatry*, 27, 2095-2105 (2022)
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01430-5>

加藤班

6. Tajima S, Kim YS, Fukuda M, Jo Y, Wang PY, Paggi JM, Inoue M, Byrne EFX, Kishi KE, Nakamura S, Ramakrishnan C, Takaramoto S, Nagata T, Konno M, Sugiura M, Katayama K, Matsui TE, Yamashita K, Kim S, Ikeda H, Kim J, Kandori H, Dror RO, Inoue K, Deisseroth K#, **Kato HE#**. Structural basis for ion selectivity in potassium-selective channelrhodopsins. *Cell*, 186, 4325-4344 (2023)
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.08.009>
7. Kishi KE, **Kato HE#**. Pump-like channelrhodopsins: not just bridging the gap between ion pumps and ion channels. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 79, 102562 (2023)
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2023.102562>
8. Kobayashi K, Kawakami K, Kusakizako T, Miyauchi H, Tomita A, Kobayashi K, Shihoya W, Yamashita K, Nishizawa T, **Kato HE#**, Inoue A#, Nureki O#. Endogenous ligand recognition and structural transition of a human PTH receptor. *Mol Cell* 82, 3468-3483 (2022)
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.07.003>
9. Kishi KE, Kim YS, Fukuda M, Inoue M, Kusakizako T, Wang PY, Ramakrishnan C, Byrne EFX, Thadhani E, Paggi JM, Matsui TE, Yamashita K, Nagata T, Konno M, Quirin S, Lo M, Benster T, Uemura T, Liu K, Shibata M, Nomura N, Iwata S, Nureki O, Dror RO, Inoue K,

Deisseroth K#, **Kato HE#**. Structural basis for channel conduction in the pump-like channelrhodopsin ChRmine. *Cell* 185, 672-689 (2022)
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.007>

三浦班

10. Yamakawa M#, **Miura K (co-last author)**, and Kutsukake N.
Helping syndrome is partially confirmed in the eusocial naked mole-rat. *Animal Behaviour*, 210, 289-301(2024)
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2024.01.005>
11. Kawamura Y#, Oka K, Semba T, Takamori M, Sugiura Y, Yamasaki R, Suzuki Y, Chujo T, Nagase M, Oiwa Y, Fujioka S, Homma S, Yamamura Y, Miyawaki S, Narita M, Fukuda T, Sakai Y, Ishimoto T, Tomizawa K, Suematsu M, Yamamoto T, Bono H, Okano H, **Miura K#**.
Cellular senescence induction leads to progressive cell death via the INK4a-RB pathway in naked mole-rats. *The EMBO Journal*, 42(16) :e111133 (2023)
DOI: <https://doi.org/10.15252/emj.2022111133>
12. Oka K, Yamakawa M, Kawamura Y, Kutsukake N and **Miura K#**.
The Naked Mole-Rat as a Model for Healthy Aging. *Annual Review of Animal Biosciences*, 11, 207-226 (2023)
DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-050322-074744>
13. Yamamura Y, Kawamura Y, Oka K and **Miura K#**.
Carcinogenesis resistance in the longest-lived rodent, the naked mole-rat. *Cancer Science*, 113(12), 4030-4036 (2022)
DOI: <https://doi.org/10.1111/cas.15570>
14. Oka K, Fujioka S, Kawamura Y, Komohara Y, Chujo T, Sekiguchi K, Yamamura Y, Oiwa Y, Omamiuda-Ishikawa N, Komaki S, Sutoh Y, Sakurai S, Tomizawa K, Bono H, Shimizu A, Araki K, Yamamoto T, Yamada Y, Oshiumi H, **Miura K#**.
Resistance to chemical carcinogenesis induction via a dampened inflammatory response in naked mole-rats. *Communications Biology*, 5(1), 287 (2022)
DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03241-y>
15. Yamamura Y, Kawamura Y, Oiwa Y, Oka K, Onishi N, Saya H, **Miura K#**.
Isolation and characterization of neural stem/progenitor cells in the subventricular zone of the naked mole-rat brain. *Inflammation and Regeneration*, 41(1), 31 (2021)
DOI: <https://doi.org/10.1186/s41232-021-00182-7>
16. Buffenstein R#, Amoroso V, Andziak B, Avdieiev S, Azpurua J, Barker AJ, Bennett NC, Brieno-Enriquez MA, Bronner GN, Coen C, Delaney MA, Dengler-Crish CM, Edrey YH, Faulkes CG, Frankel D, Friedlander G, Gibney PA, Gorbunova V, Hine C, Holmes MM, Jarvis JUM, Kawamura Y, Kutsukake N, Kenyon C, Khaled WT, Kikusui T, Kissil J, Lagestee S, Larson J, Lauer A, Lavrenchenko LA, Lee A, Levitt JB, Lewin GR, Lewis Hardell KN, Lin TD, Mason MJ, McCloskey D, McMahan M, **Miura K**, Mogi K, Narayan V, O'Connor TP, Okanoya K, O'Riain MJ, Park TJ, Place NJ, Podshivalova K, Pamerter ME, Pyott SJ, Reznick J, Ruby JG, Salmon AB, Santos-Sacchi J, Sarko DK, Seluanov A, Shepard

A, Smith M, Storey KB, Tian X, Vice EN, Viltard M, Watarai A, Wywial E, Yamakawa M, Zemlemerova ED, Zions M, Smith ESJ#.

The naked truth: a comprehensive clarification and classification of current 'myths' in naked mole-rat biology. *Biological Reviews*, 97(1), 115-140 (2022)

DOI: <https://doi.org/10.1111/brv.12791>

竹内班

17. Nakashima A# and **Takeuchi H#**.

Roles of odorant receptors during olfactory glomerular map formation. *Genesis, in revision*

18. Nakashima A# and **Takeuchi H#**.

Shaping the olfactory map: Cell type-specific activity patterns guide circuit formation. *Frontiers in Neural Circuits, in revision*

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Watarai Akiyuki, Tao Kentaro, Okuyama Teruhiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Sexual representation of social memory in the ventral CA1 neurons	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1101/2024.04.01.587523	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Watarai Akiyuki, Ishida Kiyoshi, Okuyama Teruhiro	4. 巻 -
2. 論文標題 The ventral hippocampus and nucleus accumbens underlie long-term social memory about female conspecifics in male mice	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1101/2024.01.08.574751	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Chung Myung, Imanaka Katsutoshi, Huang Ziyang, Watarai Akiyuki, Wang Mu-Yun, Tao Kentaro, Ejima Hirofumi, Aida Tomomi, Feng Guoping, Okuyama Teruhiro	4. 巻 in press
2. 論文標題 Conditional knockout of Shank3 in the ventral CA1 by quantitative in vivo genome-editing impairs social memory in mice	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1101/2024.01.22.576000	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Huang Ziyang, Chung Myung, Tao Kentaro, Watarai Akiyuki, Wang Mu-Yun, Ito Hirofumi, Okuyama Teruhiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Ventromedial prefrontal neurons represent self-states shaped by vicarious fear in male mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3458
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-023-39081-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kentaro Tao, Myung Chung, Akiyuki Watarai, Ziyang Huang, Mu-Yun Wang, Teruhiro Okuyama	4. 巻 27
2. 論文標題 Disrupted social memory ensembles in the ventral hippocampus underlie social amnesia in autism-associated Shank3 mutant mice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular psychiatry	6. 最初と最後の頁 2095-2105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41380-021-01430-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計10件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Teruhiro Okuyama
2. 発表標題 Social memory representation in the hippocampal ventral CA1 neurons
3. 学会等名 Korean Society for Brain and Neural Sciences (KSBNS 2023) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 奥山 輝大
2. 発表標題 「死」を認識する神経メカニズム
3. 学会等名 第46回 日本神経科学大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 奥山輝大
2. 発表標題 自閉症モデルShank3変異マウスにおける 社会性記憶表象の障害
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会 / 第65回日本神経化学学会大会 / 第32回日本神経回路学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Teruhiro Okuyama
2. 発表標題 Social Memory Engram in the Hippocampus
3. 学会等名 Keystone Symposia: Neurocircuitry of Social Behavior (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥山輝大
2. 発表標題 他者を記憶するための海馬の神経メカニズム
3. 学会等名 第48回 日本神経内分泌学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Teruhiro Okuyama
2. 発表標題 Social memory engram in the hippocampus
3. 学会等名 19th International Conference on Retinal Proteins (ICRP2022) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥山輝大
2. 発表標題 他者を記憶するための海馬の神経メカニズム
3. 学会等名 千里ライフサイエンスセミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Teruhiro Okuyama
2. 発表標題 Social memory representation in hippocampal ventral CA1 neurons
3. 学会等名 第100回日本生理学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥山輝大
2. 発表標題 海馬における社会性記憶の表象メカニズム
3. 学会等名 第99回 日本生理学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Teruhiro Okuyama
2. 発表標題 Social memory representation in the hippocampus
3. 学会等名 East/South East Asia Social Brain Symposium（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	マサチューセッツ工科大学			