

平成 29 年 6 月 20 日現在

機関番号：83903

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K15041

研究課題名（和文）成熟期社会性獲得に影響をおよぼす若年期優劣性交互関係の神経ネットワークメカニズム

研究課題名（英文）Neuronal network analysis of hierarchical alteration in juveniles rat

研究代表者

多田 敬典（TADA, Hirobumi）

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・統合加齢神経科学研究部・室長

研究者番号：20464993

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：幼児虐待など劣悪な低養育環境は、成人後の社会性行動に多大な影響を及ぼすことが知られている。他者への過剰な攻撃行動はその一つとして挙げられ、集団内の社会的階層性の形成を左右する。しかしながら、低養育環境が脳内ネットワーク構築メカニズムにどのように影響し、さらに過剰攻撃行動をどのように発現させているのか明らかとされていない。本研究では低養育環境ラットを用いて、幼若期の慢性的なストレス負荷が、ラット攻撃行動にどのように影響するのか内側前頭前野（mPFC: medial prefrontal cortex）を中心とした神経ネットワークの解析を試みた。

研究成果の概要（英文）：Individuals exposed early in life to social separation, one form of neglect, develop impaired interpersonal relationships, including aggressive behaviors and social hierarchy. Although there is evidence that functional circuits in the medial prefrontal cortex (mPFC) regulate social behaviors, the effect of social separation early in life on neural circuit development in the mPFC is not well understood. Here, we found the mPFC neural mechanisms that isolation of neonatal rats altered social hierarchy and aggression in juveniles.

研究分野：分子神経内分泌学

キーワード：優劣性交互関係 内側前頭前野

1. 研究開始当初の背景

成熟した社会性の獲得は、正常な社会生活を営む上で不可欠である。成熟社会性獲得には、若年期における集団生活での経験が必要とされている。特に若年期の集団内での遊びを通じた勝ち負けの経験は、将来的な対人関係の発達を左右するものである。げっ歯類においても、若年期に見られる闘争様の遊び行動(Play-Fighting)では、50:50ルールに則って優位・劣位の状態を繰り返すことが知られている。この若年期の優劣性交渉関係による経験が、成熟期での社会性獲得に貢献すると考えられている(Pellis et al., *The Cognitive Animal*, 2002)。しかしながら、成熟期社会性獲得に必要とされる若年期の優劣性交渉関係を維持する神経ネットワークメカニズムは明らかではない。

2. 研究の目的

若年期における集団生活での遊びを通じた勝ち負けの経験は、同じ割合で優位と劣位の立場を交互に繰り返す「優劣性交渉関係」にあり、成熟期での社会性獲得に重要とされている。我々はこれまでに、幼若期に社会的隔離による低養育環境下で飼育されたラットが、若年期において過度な優位性に傾いた行動を示すことを明らかにしてきた(Tada et al., *PNAS*, 2016)。一方、社会的隔離動物は成熟期に低い社会性を示す(Miyazaki et al., *J. Clin Invest.*, 2012)。これらの先行研究より、本研究では、社会的優位性行動の責任部位とされる内側前頭前野(medial prefrontal cortex; mPFC)に着目し、若年期の優劣性交渉関係を制御する分子・細胞メカニズムおよびmPFCからの特異的な神経回路を解析することにより、成熟期社会性の獲得と若年期優劣性交渉関係の因果関係を明らかにできるという考えに至った。

3. 研究の方法

本研究で用いる若年期優劣性交渉関係が優位に傾く社会的隔離動物として、幼児期(生後7-11日目)に親兄弟ラットから1日6時間社会的に隔離した雄ラットを作製し、若年期(4週齢)に解析を行う。

社会的隔離動物の同一集団内における社会的優位性・攻撃性の評価

社会的隔離動物を用い、複数の社会的優位性・攻撃性行動課題(social dominant tube test、food dominance test、agonistic behavior test)により、同一集団内出の優劣性交渉関係を評価する。

優劣性交渉関係の制御脳部位である mPFC におけるシナプス可塑性解析

(a) 社会的隔離動物 mPFC における機能的シナプスの変化

急性脳スライスを作製し、mPFC 神経細胞での機能的シナプスの評価を電気生理学的手法により行う。

・ mEPSC, mIPSC 解析による興奮性、抑制性入力のバランス変化

・ AMPA 受容体膜表面移行性の解析

(b) 社会的隔離動物 mPFC 神経細胞のスパインの形態変化

ゴルジ染色により mPFC 神経細胞スパインタイプを成熟型(Mushroom type)、幼弱型(Stubby/Thin type)の形態別に分類する。スパインタイプ別の数を測定し、神経回路の成熟度合いを評価する。

(c) 社会的隔離動物 mPFC シナプスタンパク質の変化

mPFC 神経細胞からタンパク質を抽出し、細胞分画作業を行う。各細胞分画における AMPA 受容体(GluA1, GluA2, GluA3, GluA4)、NMDA 受容体(NR2A, NR2B)、CamK、コフィリンなどシナプスタンパク質の発現、リ

ン酸化などによるタンパク質活性を解析する。

4. 研究成果

幼若期に社会的隔離をした雄ラットでは、social dominant tube test、food dominance test、agonistic behavior test が共に優位な上昇傾向を示すことから、社会的優位性・攻撃性が高くなっていることが示唆された。

また社会的優位性・攻撃性の責任脳部位である mPFC 興奮性神経細胞ではシナプス応答性が低下し、一方で mushroom 型スパインの数は過剰に増加し、stubby 型スパインの数は減少していた。また社会的隔離した動物の mPFC シナプトニューロソーム分画では、コフィリンのリン酸化が亢進し、PSD 分画では GluA1 のたんぱく質量が減少していた。

社会的優位性とコフィリン活性変化との因果関係を明らかにするために、コフィリンの3番目のセリンをアラニンに置換した恒常的リン酸化抑制型変異体であるコフィリン S3A を社会的隔離動物の mPFC に導入した。同動物では、上昇していた集団内の社会的優位性が、正常動物と同程度まで回復した。

以上のことより本研究では、低養育環境が、mPFC におけるコフィリンリン酸化亢進による AMPA 受容体を介したシナプス応答性の低下を引き起こし、集団内の若年期における過剰な攻撃性を誘導し、不均衡な優劣性交互関係が形成されることが明らかとなり、成熟期の社会性獲得を妨げに繋がることを示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 6件)

1) Takemoto K, Iwanari H, Tada H, Suyama K, Sano A, Nagai T, Hamakubo T, Takahashi T.

"Optical inactivation of synaptic AMPA receptors for artificial memory erasure."

Nature Biotechnol., 35(1): 38-47, 2017.

(査読あり)

2) Tada H, Miyazaki T, Takemoto K, Takase K, Jitsuki S, Nakajima W, Koide M, Yamamoto N, Komiya K, Suyama K, Sano A, Taguchi A, Takahashi T.

"Neonatal isolation augments social dominance by altering actin dynamics in the medial prefrontal cortex."

PNAS, 113(45): E7097-E7105, 2016.

(査読あり)

3) Fujimori K, Tezuka T, Ishiura H, Mitsui J, Doi K, Yoshimura J, Tada H, Matsumoto T, Isoda M, Hashimoto R, Hattori N, Takahashi T, Morishita S, Tsuji S, Akamatsu W, Okano H.

"Modeling neurological diseases with induced pluripotent cells reprogrammed from immortalized lymphoblastoid cell lines."

Molecular Brain, 9(1): 88, 2016.

(査読あり)

4) Matsumoto T, Fujimori K, Andoh-Noda T, Ando T, Kuzumaki N, Toyoshima M, Tada H, Imaizumi K, Ishikawa M, Yamaguchi R, Isoda M, Zhou Z, Sato S, Kobayashi T, Ohtaka M, Nishimura K, Kurosawa H, Yoshikawa T, Takahashi T, Nakanishi M, Ohyama M, Hattori N, Akamatsu W, Okano H.

"Functional Neurons Generated from T Cell-Derived Induced Pluripotent Stem Cells for Neurological Disease Modeling."

Stem Cell Reports, 6(3) 422-435, 2016.

(査読あり)

5) Jitsuki S, Nakajima W, Takemoto K, Tada H, Takahashi-Jitsuki A, Sano A, Takahashi T.

"Nogo receptor signaling restricts adult neural plasticity by limiting synaptic AMPA receptor delivery."

Cerebral Cortex, 26(1), 427-439 2016.

(査読あり)

6) **Tada H**, Koide M, Ara W, Shibata S, Funabashi T, Suyama K, Goto T, Takahashi T.

"Estrous Cycle-Dependent Phasic Changes in the Stoichiometry of Hippocampal Synaptic AMPA Receptors in Rats."

PLoS One, 10(6):e0131359, 2015.

(査読あり)

[学会発表](計10件)

1) **多田敬典**、徳永暁憲、田之頭大輔、柏田舞波、佐治多美子、田口明子

糖代謝シグナル異常を介したシナプスを起点とする認知機能障害機構の解明

第94回日本生理学会大会、アクトシティ浜松(浜松市)、2017年3月29日

2) **多田敬典**、徳永暁憲、田之頭大輔、佐治多美子、柏田舞波、田口明子

糖尿病に伴う認知機能障害における前頭葉・海馬神経ネットワーク制御機構の解析

第31回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会、はまぎんホール ヴィアマーレ(横浜市)、2017年2月10日

3) 田之頭大輔、徳永暁憲、**多田敬典**、柏田舞波、佐治多美子、田口明子

アルツハイマー病発症における海馬 IRS2 シグナルの関与

第31回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会、はまぎんホール ヴィアマーレ(横浜市)、2017年2月10日

4) 徳永暁憲、**多田敬典**、田之頭大輔、佐治多美子、柏田舞波、田口明子

糖尿病随伴認知機能障害の発症過程における海馬インスリン様シグナルの変容

第31回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会、はまぎんホール ヴィアマーレ(横浜市)、2017年2月10日

5) 田之頭大輔、福岡屋航、川邊健士朗、徳永暁憲、**多田敬典**、柏田舞波、佐治多美子、倉田栄子、田口明子

糖尿病に伴う認知機能低下と海馬 IRS2 シグナルとの関連

第35回認知症学会学術集会、東京国際フォーラム(千代田区)、2016年12月

6) **多田敬典**、高橋琢哉

若年期優劣関係を決定する分子メカニズムの解明

第93回日本生理学会大会、札幌コンベンションセンター(札幌市)、2016年3月24日

7) **Tada H**, Tokunaga A, Fukuokaya W, Kurata E, Taguchi A

Hippocampal insulin-like-signaling induces impairment of cognitive function and adult neurogenesis in diabetic model mice.

8th NAGOYA Global Retreat、あいち健康プラザ(大府市)、2016年2月12日

8) **多田敬典**、高橋琢哉

低養育環境ストレスによる若年期優劣関係に影響を及ぼす内側前頭前野分子メカニズムの解明

第58回日本神経化学学会大会、大宮ソニックシティ(さいたま市)、2015年9月12日

9) **Tada H**, Suyama K, Takahashi T.

Neonatal isolation augments social dominance by altering actin dynamics in the medial prefrontal cortex

Neuroscience2015、神戸国際展示場(神戸市)

2015年7月29日

10) Koide M, **Tada H**, Ara W, Shibata S, Funabashi T, Suyama K, Goto T, Takahashi T.

Estrous Cycle-Dependent Phasic Changes in the Stoichiometry of Hippocampal Synaptic AMPA Receptors in Rats

Neuroscience2015、神戸国際展示場(神戸市)

2015年7月29日

〔図書〕(計 2件)

1) **多田敬典**、徳永暁憲、田之頭大輔、倉田栄子、田口明子

糖代謝シグナルを介した認知機能制御機構

日本基礎老化研究会 2016年5月

2) **多田敬典**、高橋琢哉

ストレスと認知機能

生体の科学 2016年2月

〔その他〕

ホームページ等

<http://researchmap.jp/k10/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

多田敬典 (TADA, Hirobumi)

国立長寿医療研究センター・神経内分泌学研究室・室長

研究者番号：20464993