

令和元年6月20日現在

機関番号：32202

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K18978

研究課題名(和文) 親和的接触刺激による社会行動促進作用の解明

研究課題名(英文) Analysis of the effect of gentle stroking stimuli on social behavior

研究代表者

岡部 祥太 (Okabe, Shota)

自治医科大学・医学部・助教

研究者番号：00747256

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：撫でる刺激を長期間ラットに与えることで、ラットが撫で刺激に対し快情動の指標となる50 kHz帯域の超音波を発生し、撫で刺激に嗜好性を示すようになるとともに、不安行動が減少することが明らかになった。また、撫で刺激により視床下部室傍核尾側領域のオキシトシン産生細胞が特異的に活性化することが明らかになった。室傍核尾側領域のオキシトシン産生細胞は帯状回皮質や島皮質、視床下部に投射しており、また、撫で刺激によりこれら領域が活性化した。このことから、撫で刺激によるラットの親和的な反応の背景にオキシトシン産生細胞と帯状回皮質や島皮質が関与する可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

撫で刺激を幼若期から繰り返し与えることで、ラットが成長後、撫で刺激を好むようになり、不安が低下したり、撫でてくれる人を嗜好したりするようになることがわかった。ホルモン的一种であるオキシトシンは生殖や社会行動に大きく影響を及ぼす因子であることが知られている。撫でられることを好むラットは、撫でられる時にオキシトシンを産生する特定の領域の神経細胞が活性化することが明らかになった。このことから、撫で刺激により快情動がもたらされ、不安が低下する現象の背景に特定の領域のオキシトシン産生細胞が関与する可能性が示された。撫で刺激がもたらす生物学的な機能とそのメカニズムを理解することに貢献した。

研究成果の概要(英文)：Rats that had received gentle stroking stimuli emitted 50-kHz ultrasonic vocalizations, an index of positive emotion, during stroking stimuli. In addition, these rats showed higher preference for the stroking stimuli. These rats showed low level of anxiety-related behavior. Oxytocin neurons activated following stroking stimuli were mainly located in the caudal hypothalamic paraventricular nucleus (caudal PVN). Oxytocin neurons of the caudal PVN mainly project their axons toward several brain regions including cingulate cortex, insular cortex and hypothalamus area. In addition, stroking stimuli induced c-Fos protein, an index of neuronal activation, in the cingulate cortex and insular cortex. These findings suggest that post-weaning repeated stroking facilitates affiliative social response in rats possibly via activation of oxytocin neurons in the caudal PVN and cingulate cortex and insular cortex.

研究分野：動物行動学

キーワード：撫でる 接触刺激 親和的關係 オキシトシン ラット 超音波

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

哺乳動物は他個体と触れ合うことにより、不安行動が減少し、社会行動が促進する。たとえば、動物が毛づくろいされたり、ヒトがマッサージを受けたり撫でられたりすると不安が緩和することが知られている。また、群れをなす動物においては、毛づくろい行動が個体間の親和性を高め、群れの安定的な維持に寄与することが示唆されている。このような親和的な接触刺激は特定の末梢 C 線維を介して中枢へ情報が伝達されるが、接触刺激が社会行動を促進するメカニズムについては明らかになっていなかった。

ペプチドホルモンの一種であるオキシトシンは生殖だけでなく、様々な社会行動にも大きく影響を及ぼす。オキシトシンの投与により不安行動が減少し、社会行動が促進することが報告されている。興味深いことに、撫でるといった親和的な接触刺激を受けることで、オキシトシンの分泌が促進されることが知られている。このことから、親和的な撫で刺激がオキシトシン神経系を活性化させ、親和的な社会行動を促進している可能性を考えた。

ラットは文脈依存的に様々な周波数の超音波帯域の音声を発声する。たとえば、報酬を受けるとような文脈では 50 kHz 帯域、不安や痛みを受けるような文脈では 22 kHz 帯域の音声を発声する。この特性からラットの超音波発声の音響的な特徴を解析することで、ラットがどのような情動状態にあるのか推察することが可能となる。そこで、ラットを用いることで、撫で刺激が情動や社会行動に及ぼす影響とその神経メカニズム、とくにオキシトシン神経系の機能を調査することができるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究ではラットを用い、親和的な接触刺激が不安を減少し、社会行動を促進するメカニズムを明らかにすることを目的とした。この目的を達成するために以下 4 つの目標を設定した。

親和的な接触刺激が行動に及ぼす影響を明らかにする。

親和的な接触刺激がオキシトシン産生細胞を活性化するのか調査し、その局在を明らかにする。

撫で刺激により活性化する脳領域を明らかにする。

で明らかにするオキシトシン産生細胞がどの領域に情報を送っているのか明らかにする。

3. 研究の方法

ラットを幼若期からヒトの手で撫で続けることが可能かどうか予備的に観察した。この予備観察を踏まえ、ラットを幼若期から撫で続け、成長後様々な行動テストを行い、ラットの撫で刺激およびヒトへの行動学的な反応、および不安行動を調査した。神経活性の調査についてはオキシトシンおよび神経活性化のマーカーとなる c-Fos タンパク質の抗体を用いた免疫染色を行った。また、特定領域のオキシトシン産生細胞にマーカータンパク質を選択的に発現させるために、オキシトシン遺伝子のプロモーター制御下で蛍光タンパク質である GFP を発現する遺伝子改変ラットを用いた。このラットに対して、GFP 特異的に結合、再会合して Cre 組み換え酵素を発現する AAV ベクター (Cre-DOG) と Cre 組み換え酵素存在下で蛍光タンパク質である tdTomato の発現が誘導されるよう FLEX システムを組み込んだ AAV ベクターを局所注入した。

4. 研究成果

撫で刺激に対する行動学的な反応

幼若期から撫で続けることにより、1) 成長後に不安行動が低下すること、2) 撫で刺激を受けることで快情動の指標となる 50 kHz 帯域の超音波発声が増加すること、3) ヒトを弁別し、撫でたヒトへ嗜好性を示して追従するようになること、4) 撫で刺激と条件づけた場所へ嗜好性を示すこと、5) 自分が撫でられない状況下で他のラットが撫でられているときに不快情動の指標となる 22 kHz 帯域の超音波発声が増加することが明らかになった。

撫で刺激に対するオキシトシン産生細胞の活性

幼若期から撫で続けたラットに成長後撫で刺激を与えることで視床下部室傍核尾側領域のオキシトシン産生細胞が活性化することが分かった。

撫で刺激に対する様々な脳領域の神経細胞の活性

幼若期から撫で続けたラットに成長後撫で刺激を与えることで帯状回皮質や島皮質を含む皮質領域や視床下部領域が活性化することが分かった。

視床下部室傍核尾側領域のオキシトシン産生細胞の投射先

tdTomato の抗体を用いた免疫染色を行ない、視床下部室傍核尾側領域のオキシトシン産生細胞の軸索を可視化した。tdTomato 陽性の軸索を網羅的に解析したところ、帯状回皮質や島皮質、外側中隔、視床下部、脊髄小脳路に tdTomato 陽性の軸索が多く存在していることが分かった。

以上の結果から、幼若期から連続的な撫で刺激を与えることでラットの不安が低下し、ヒトに対する親和的な反応が促進されることが明らかになった。また、視床下部室傍核尾側領域のオキシトシン産生細胞や帯状回、島皮質の神経細胞の活性が親和的な反応に関与している可能性が示された。今後、これら神経領域の機能の同定を進めていく。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Onaka T, Okabe S, Takayanagi Y, Yoshida M. Noxious or Non-noxious inputs to oxytocin neurons: Possible roles in the control of behaviors. *Interdiscip. Inf. Sci.* 査読有, 2015; 21: 189-195. 10.1016/j.neulet.2015.05.055

Okabe S, Yoshida M, Takayanagi Y, Onaka T. Activation of hypothalamic oxytocin neurons following tactile stimuli in rats. *Neurosci. Lett.* 査読有, 2015; 600: 22-27. 10.1016/j.neulet.2015.05.055

〔学会発表〕(計 7 件)

Okabe S, Takayanagi Y, Yoshida M, Onaka T. Toward the elucidation of the mechanism of affiliative relationship among interspecific species. 第95回日本生理学会大会. 高松, 2018年3月.

岡部祥太. 人と動物の親和的な関係性はどのように構築されるのか? 日本心理学会第81回大会, 久留米, 2017年9月.

Okabe S, Takayanagi Y, Yoshida M, Onaka T. Stroking stimuli form an affiliative relationship between humans and rats. KOUDOU2017, 東京, 2017年9月.

Okabe S, Takayanagi Y, Yoshida M, Inutsuka A, Onaka T. Do stroking stimuli induce a pleasant sensation in rats. 日本動物心理学会第76回大会, 札幌, 2016年11月.

岡部祥太. 異種間の親和的な関係性はどのように構築されるのか?-ヒトとラットの場合-. HAI シンポジウム 2016. 東京, 2016年12月.

岡部祥太. 接触刺激による快情動惹起の神経科学的メカニズム解明に向けて. 第8回農医連携セミナー. 茨城, 2016年2月.

岡部祥太, 吉田匡秀, 高柳友紀, 尾仲達史. 接触刺激に対するラット視床下部オキシトシン産生細胞の活性化と超音波発声. 第42回日本神経内分泌学会, 第23回日本行動神経内分泌研究会合同集会. 仙台, 2015年9月.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。