

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料
〔平成31年度（2019年度）研究進捗評価用〕

平成28年度採択分
平成31年3月11日現在

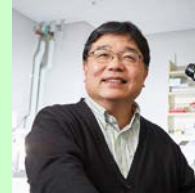
社会的闘争を制御する神経回路機構

Neural circuit mechanisms for regulation of social conflicts

課題番号：16H06317

岡本 仁 (OKAMOTO, HITOSHI)

国立研究開発法人理化学研究所・脳神経科学研究センター・チームリーダー



研究の概要（4行以内）

動物の闘争によって決まる社会的優劣がどのような神経回路によって制御されているのかを明らかにする。

研究分野：基盤・社会脳科学

キーワード：社会的闘争、手綱核、ゼブラフィッシュ、マウス、脚間核

1. 研究開始当初の背景

全ての脊椎動物は、より大きい縄張りや、よりよい生殖パートナー等を巡って、同種同士で闘う。このような社会的闘争は、相手の抹殺によってではなく、戦いの当事者のどちらかが降参して、当事者同士がお互いの優劣関係を受け入れたときに終息する。これまで、このような社会的闘争の終息がどのように制御されているのかは、全く分かっていなかった。

2. 研究の目的

我々はこれまでの研究から、脳の手綱核から脚間核へと繋がる隣接し合った二つの神経回路が、動物種を越えてこの過程に深く関わっているという手掛りを得た(Chou et al., Science, 352:87-90, 2016)。本研究では、この発見を発展させて、脊椎動物の社会的闘争での優劣決定の仕組みを明らかにする。

3. 研究の方法

我々は既に、ゼブラフィッシュの背側手綱核・内側亜核は、マウスの内側手綱核・腹側亜核と相同であることを示している。我々は手綱核・脚間核神経路が、解剖学的にも機能的にも保存されて、動物の社会的闘争における勝敗の決定に重要な役割を果たしていると考えられることから、ゼブラフィッシュとマウスを併用して用い、それぞれの利点を生かしながら、遺伝子操作による神経回路の機能的操作、神経細胞の活動のイメージング、電気生理学的手法などを総動員し、この経路を含む神経

回路の全貌を明らかにし、その作動原理を明らかにすることを目指して研究を行う。

4. これまでの成果

A. 敗者のゼブラフィッシュでのシナプス増強の仕組みの解明

腹側脚間核のニューロンからシナプス後電流を測定すると、腹側脚間核の中でも背側に位置する一部のニューロンのみが手綱核からの入力に応答していることがわかった。この応答性ニューロンの割合を闘争行動の勝者と敗者と比較すると、敗者で有意に多いことを発見した。これは敗者の腹側脚間核では、手綱核からの入力に対する応答性ニューロンの数が増えることで、シナプス伝達が増強されることを示している。さらに詳細な研究を行い、社会的闘争行動の敗者の腹側脚間核では、背側部に分布する細胞群において、アセチルコリンの作用によって、特定のサブユニットで構成される AMPA 受容体がシナプス後膜に動員されることがわかった。これにより手綱核からの入力に対する応答性ニューロンの数が増え、神経伝達が増強されることが示された。敗者が次の闘争でも敗者となりやすい「敗者効果」の神経基盤が、腹側脚間核におけるこの神経伝達増強であると考えている。

B. 飢餓状態で魚は負けなくなる仕組みの解明

飢餓状態において動物は様々な行動変化を示すが、闘争行動における変化が見られるかどうか調べた。我々はまず、6日間絶食させ

た個体と通常の給餌を受けた個体とを闘争させると絶食させた個体が勝利しやすくなること、さらに闘争前のそれぞれの個体の脳活動パターンを調べると、絶食させた個体では闘争の勝者で活性化していると同様の経路が強く活性化していることを明らかにした。また電気生理学的手法によって微小興奮性シナプス後電流を記録すると、絶食した個体では背側脚間核において AMPA 型グルタミン酸受容体の活動時間が延長していた。これらの変化を引き起こす入力経路として、我々は視床下部のオレキシン神経に着目した。オレキシンは摂食を制御する神経ペプチドとして知られ、飢餓状態で活性化する。オレキシン神経細胞に GFP 蛋白を発現する系統で免疫染色を行い神経軸索を可視化すると、脚間核への軸索投射が確認できた。またオレキシン神経細胞を特異的に除去することができる系統を用いてオレキシン神経を一部阻害すると、絶食時に闘争に勝利する傾向が見られなくなり、AMPA 受容体の活動延長も見られなかった。これらの結果から、脚間核に入力しているオレキシン神経が、AMPA 受容体の調節を介した手綱核・脚間核経路の活動制御により、闘争行動の結果を制御することが明らかになった。

C. 敗者の経路の活性化は、正中縫線核のセロトニン神経細胞の活動を抑制する。

ゼブラフィッシュで敗者で活性化される背側手綱核内側亜核から腹側脚間核への経路と相同な、マウスの内側手綱核腹側亜核から脚間核中心部への投射が、神経伝達物質としてグルタミン酸とアセチルコリンの両方を使っていることを利用して、内側手綱核腹側亜核で特異的にアセチルコリンの産生が障害されているマウスを作成した。このマウスは、チューブテストを行うと不敗となることを示した。さらに手綱核の同じ部位で Channelrhodopsin を発現するマウスを作成すると、この部位を光刺激したマウスは、チューブテストで容易に敗退することが明らかになった。このことから、内側手綱核腹側亜核から脚間核中心部への投射経路は、ゼブラフィッシュと進化的に保存された役割を担っていることが明らかになった。

さらに、脚間核の中心部は、正中縫線核のセロトニン神経細胞に、抑制性の神経投射を行うことを明らかにした。これを元にして内側手綱核腹側亜核から脚間核中心部への投射を不活化しても、正中縫線核のセロトニン神経細胞の活性化を化学遺伝学的に阻害すると、マウスはチューブテス

トで負けやすくなることが示された。逆に、内側手綱核腹側亜核から脚間核中心部への投射を活性化しても、正中縫線核のセロトニン神経細胞の活性化を化学遺伝学的に活性化させると、マウスは負けなくなることが示された。

さらに、ゼブラフィッシュで勝者で活性化される背側手綱核外側亜核から背側脚間核への経路が、マウスの内側手綱核背側亜核から脚間核周縁部への経路と相同であることを示し、さらに脚間核周縁部が傍正中縫線核に投射することを明らかにした。この部分から正中縫線核には抑制性の投射が行われている可能性があり、内側手綱核から脚間核への平行する2つの経路が、正中縫線核のセロトニン神経細胞を互いに逆向きに制御している可能性が示唆された。

5. 今後の計画

これまでの研究を完成し、論文として発表する。さらに以下の研究を行う。

A: ゼブラフィッシュで、勝者や飢餓で背側手綱核外側亜核から背側脚間核への神経伝達が強化されるシナプス機構の解明

B: マウスで勝者としての振る舞いを可能とする下流で活性化される脳部位は何か?

C: マウスで勝者の経路と敗者の経路が、二者択一的に活性化されるためには、両者のどちらか一方だけの活性化が許されるような相互抑制回路の存在が予測される。その実態と作用機構を明らかにする。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

岡本仁 (2016) 動物は以下にして闘いをやめるのか～闘争と制御のメカニズム～ ここまでわかった脳と心、心の科学特集号 25-34. (総説)

7. ホームページ等

<https://cbs.riken.jp/jp/faculty/h.okamoto/>