

令和 2 年 6 月 29 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04026

研究課題名(和文)下垂体後葉ペプチドの社会的行動における働き：時期部位特異的機能の探索

研究課題名(英文) Roles of neurohypophysial hormones in the control of social behaviour:
site-specific and time-dependent functions

研究代表者

尾仲 達史 (Onaka, Tatsushi)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：90177254

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：オキシトシンは不安を緩和し親和行動を促進するだけでなく、状況によってはストレス反応を促進し攻撃的な行動を増やす。この相矛盾するオキシトシンの作用機序を明らかにすることが本研究の目的であった。本研究では、親和的な状況と敵対的な状況で異なるオキシトシン系が活性化され、その結果、一見相反する社会的行動が誘発されるという仮説を立てた。親和的な状況では島皮質と内側扁桃体が活性化され、敵対的な状況下では腹内側視床下部と中心灰白質が活性化し、その結果、相反する行動が誘発される可能性ができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

オキシトシン系は単一ではなく多様で、相反する行動を制御することを見出した。この多様性のおかげで、オキシトシンは様々な社会的な状況下において、それぞれの状況に適した多様で積極的なストレス対処行動の選択に寄与するという可能性が出てきた。このオキシトシンの作用は、社会行動異常に対する治療薬の候補として考える際に考慮すべき点である。さらに、本研究で用いた細胞選択的な活動操作法は、他の研究領域においても応用できる。

研究成果の概要(英文)：Oxytocin has been shown to have anxiolytic actions and facilitate affiliative behaviors. On the other hand, oxytocin has also been reported to potentiate neuroendocrine stress responses and induce aggressive behavior in some certain conditions. The apparent discrepant data remain to be explained. The objective of the present study was to determine whether oxytocin systems have heterogeneity and different oxytocin systems mediate different stress responses dependent on situations. The present study suggests that oxytocin receptor-expressing neurons in the insular and/or medial amygdala are involved in affiliative behavior in affiliative conditions, while oxytocin receptor-expressing neurons in the ventromedial hypothalamus and/or periaqueductal gray are involved in active stress coping behaviors in social defeat stress.

研究分野：神経内分泌、環境生理学

キーワード：オキシトシン ストレス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

オキシトシンは不安を緩和し親和行動を促進することが報告されている。一方で、オキシトシンを投与すると状況によってはストレス反応を促進し攻撃的な行動を増やすという報告もあった。オキシトシンがこのように相矛盾する作用をもつ機序は分っていなかった。一方、オキシトシン産生ニューロンは親和的な状況でも敵対的な状況でも活性化されることが報告されてきた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、「異なるオキシトシン系が相反する社会行動を生理的に担っている」という仮説を検証することである。この目的で、親和的な状況と敵対的な状況とでは異なるオキシトシン産生ニューロン - オキシトシン受容体発現ニューロン系が活性化されるかを明らかにし、さらに、部位時期選択的にオキシトシン系の活動を操作した。

3. 研究の方法

神経活動の指標としては c-Fos 蛋白質の発現を用い、特異的な抗体を用いて c-Fos 蛋白質の発現を免疫組織化学的に同定した。オキシトシン受容体発現細胞の同定には、オキシトシン受容体発現細胞特異的に蛍光蛋白質を発現しているオキシトシン受容体-Venus ノックインマウスを用いた。オキシトシン受容体発現細胞選択的な活動操作法には、オキシトシン受容体-Cre ノックインマウスと人工受容体を発現させるためのアデノ随伴ウイルスベクターを用いた。

敵対的な状況としては、同種の社会的な強者から攻撃行動を受けるという方法を用いた。社会的な攻撃を受けたマウスは、直立して腹部を相手に見せるという姿勢を示した。この姿勢は、マウスにおいて定型的な社会的敗北姿勢であることが知られている。この社会的敗北姿勢を示した動物において、活性化しているニューロンを同定する目的で Fos 蛋白質の発現を検討した。

親和的な状況としては、長期間にわたって同居させていたケージメイトに対する毛繕い行動を観察した。ケージメイトが他個体から攻撃されて戻ってくると、戻ってきた個体に毛繕い行動を示す。このケージメイトに対する毛繕い行動を親和的行動とし、このとき活性化されているオキシトシン受容体発現細胞の数を計測した。

4. 研究成果

敵対的状況と親和的状況におけるオキシトシン産生ニューロン オキシトシン受容体発現ニューロンの活性化を比較検討した。

敵対的な状況におけるオキシトシン産生ニューロンの活性を検討した。その結果、視床下部室傍核、視索上核そして分界条床核のオキシトシン産生ニューロンにおける Fos 蛋白質の発現が増加することが確認された。次に、オキシトシンの標的分子と考えられるオキシトシン受容体を発現している細胞が活性化されるかを検討した。その結果、一部の脳皮質、扁桃核、一部の視床、腹内側視床下部、腹外側中心灰白質のオキシトシン受容体発現細胞における Fos 蛋白質発現が増加した。このデータは、これらの領域のオキシトシン受容体発現ニューロンが社会的敗北により活性化されることを示唆している。

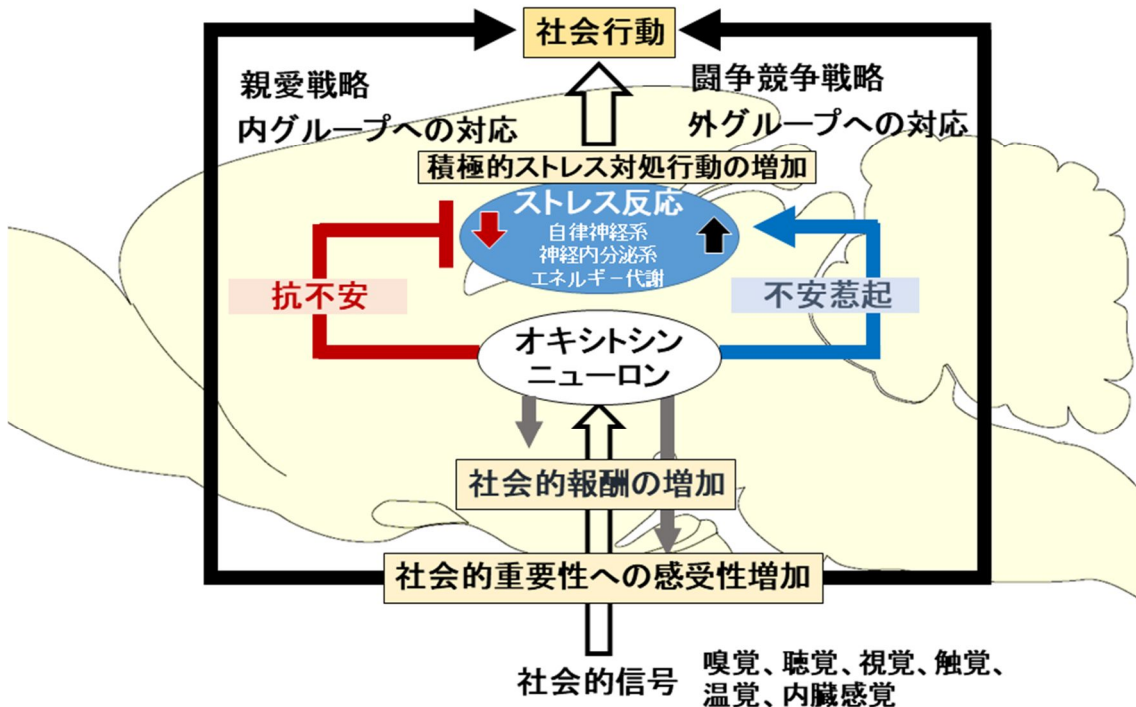
これらのオキシトシン受容体発現細胞の周囲にオキシトシン線維の投射があることを免疫組織化学的方法で確認した。特に、腹内側視床下部と腹外側中心灰白質のオキシトシン受容体発現細胞の周囲には視床下部室傍核のオキシトシン産生ニューロンからの投射があることを、オキシトシン Cre マウスと Cre 依存性に蛍光蛋白質を発現させるためのウイルスベクターの視床下部室傍核への局所投与とを組み合わせることにより明らかにした。

次にオキシトシン受容体欠損マウスの行動を検討した。オキシトシン受容体を欠損した動物は、敵対的状況下における社会的敗北姿勢が減少していた。このデータはオキシトシン受容体が社会的敗北姿勢を示すのに重要であることを示唆している。さらに、局所のオキシトシン受容体発現細胞の働きを明らかにする目的で、腹内側視床下部のオキシトシン受容体発現細胞を選択的に活性化する実験を行った。この実験には、オキシトシン受容体 Cre ノックイン動物と Cre 依存性に人工受容体を発現させるアデノ随伴ウイルスベクターを用いた。人工受容体は CNQX 投与により活性化させた。腹内側視床下部のオキシトシン受容体発現ニューロン系を活性化すると、社会的敗北姿勢が増加した。これらのデータは、腹内側視床下部のオキシトシン受容体発現細胞は、敵対的状況における社会的敗北姿勢を促進していることを示唆している。

これに対し、親和的状況下においては、島皮質、内側扁桃核、中隔野のオキシトシン受容体発現ニューロンにおける Fos 蛋白質発現が増加していた。さらに、島皮質、内側扁桃核、外側中隔野、嗅球においてオキシトシン受容体発現ニューロンが活性している個体ほどより長時間にわたりケージメイトに対し親和的行動を示すことを見出した。一方、母性行動の時に活性化されることが知られている前部視床下部、敵対的状況下で活性化していた腹内側視床下部においては、オキシトシン受容体発現細胞における Fos 蛋白質発現は有意な変化を示さなかった。さらに、オキシ

トシン受容体欠損マウスの行動を検討したところ、親和的行動が阻害されていた。これらのデータはオキシトシン受容体が親和的な行動の発現にも重要であることを示唆している。

以上から、敵対的な状況と親和的な状況では異なるオキシトシン受容体系が活性化され、その結果、敵対的な状況では競争闘争的な戦略がとられ、親和的な状況では親和的な行動戦略がとられるという仮説が支持された。また、これらのデータは、敵対的な社会状況においても親和的な社会状況においてもオキシトシンが積極的なストレス対処行動を選択させるという考えを支持するものである（下図）。オキシトシンは社会行動異常に対する治療薬候補として注目されている。社会行動の治療において、この積極性ストレス対処を増強するというオキシトシンの作用の特徴は治療薬選択時の考慮事項となると考えられた。



オキシトシンの作用機序のまとめと仮説

オキシトシンの作用部位は脳の複数箇所が存在する。オキシトシンは過去の報告から社会的シグナルへの感受性や社会的行動への報酬性が増加させる働きがあると考えられる。オキシトシンはこの作用とともに、親和的な状況下ではストレス反応を緩和し親和的行動を誘発させ、一方で、敵対的な状況では視床下部腹内側核に作用しストレス反応を促進させ、積極的な対処行動を増加させることが示唆された。このように、オキシトシンは親和的な社会状況でも敵対的な社会的状況においても、その時の社会状況に適した積極的なストレス対処行動を促進させるという仮説が出てきた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Onaka Tatsushi, Takayanagi Yuki	4. 巻 31
2. 論文標題 Role of oxytocin in the control of stress and food intake	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neuroendocrinology	6. 最初と最後の頁 e12700 ~ e12700
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jne.12700	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 Nasanbuyan Naranbat, Yoshida Masahide, Takayanagi Yuki, Inutsuka Ayumu, Nishimori Katsuhiko, Yamanaka Akihiro, Onaka Tatsushi	4. 巻 159
2. 論文標題 Oxytocin-Oxytocin Receptor Systems Facilitate Social Defeat Posture in Male Mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 763 ~ 775
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/en.2017-00606	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 Inutsuka Ayumu, Kimizuka Norihiro, Takanohashi Natsuki, Yakabu Hisashi, Onaka Tatsushi	4. 巻 522
2. 論文標題 Visualization of a blue light transmission area in living animals using light-induced nuclear translocation of fluorescent proteins	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 138 ~ 143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.11.023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Okabe Shota, Takayanagi Yuki, Yoshida Masahide, Onaka Tatsushi	4. 巻 10
2. 論文標題 Gentle stroking stimuli induce affiliative responsiveness to humans in male rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9135-9135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-66078-7	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14件（うち招待講演 7件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Onaka T, Yoshida M, Matsumoto M, Nasanbuyan N, Takayanagi Y, Inutsuka A
2. 発表標題 The oxytocin-oxytocin receptor system in stress-related pathways.
3. 学会等名 The Third Sino-Japan Symposium on the Frontier of Behavioral Neuroendocrinology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nasanbuyan N, Yoshida M, Takayanagi Y, Inutsuka A, Nishimori K, Yamanaka A, Onaka T
2. 発表標題 Oxytocin-oxytocin receptor systems facilitate social defeat posture in male mice.
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Onaka T, Takayanagi Y, Yoshida M, Nasanbuyan N, Okabe S, Inutsuka A
2. 発表標題 Roles of oxytocin in the control of stress and social behavior.
3. 学会等名 9th International Congress of Neuroendocrinology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡部祥太, 高柳友紀, 吉田匡秀, 尾仲達史
2. 発表標題 異種間における親和的關係性構築のメカニズム解明に向けて
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Onaka T
2. 発表標題 Roles of Oxytocin-Oxytocin Receptor Systems in the Control of Stress Responses.
3. 学会等名 The Social Brain: Social Neural Networks (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉田匡秀、Naranbat Nasanbuyan、高柳友紀、犬束歩、尾仲達史
2. 発表標題 中枢神経系におけるオキシトシン投射線維とオキシトシン受容体の分布：新規の社会行動関連神経回路とその機能
3. 学会等名 第28回バゾプレシン研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾仲達史
2. 発表標題 ストレス反応と下垂体後葉ホルモン
3. 学会等名 日本臨床麻酔学会第37回大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Onaka T, Takayanagi Y, Nasanbuyan N, Yoshida M, Inutsuka A
2. 発表標題 Activation of oxytocin neurons in response to secretin administration and social defeat stress
3. 学会等名 The 12th World Congress on Neurohypophysial Hormones (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kinuzuka Norihiro, Inutsuka Ayumu, Hisashi Yakabu, Natsuki Takanohashi, Tatsushi Onaka
2. 発表標題 Spatial measurements of a blue light transmission area in the brain using nuclear translocation of fluorescent proteins fused with LiNuS.
3. 学会等名 第42回 日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高柳友紀、Nasambuyan Naranbat, 吉田匡秀、犬束歩、尾仲達史
2. 発表標題 社会的敗北ストレスにおけるオキシトシンの役割
3. 学会等名 第92回 日本内分泌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masahide Yoshida, Makiya Matsumoto ¹ , Shota Okabe, Ayumu Inutsuka, Yuki Takayanagi, Tatsushi Onaka
2. 発表標題 Indispensable role of the oxytocin receptor for allogrooming behavior toward socially distressed cage mates in female mice.
3. 学会等名 13th world congress on neurohypophysial hormones (WCNH2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ayumu Inutsuka, Masahide Yoshida, Yuki Takayanagi, Tatsushi Onaka
2. 発表標題 Genetic manipulation of oxytocin receptor-expressing neurons using GFP-dependent Cre recombinase and Oxtr-Venus knock-in mice.
3. 学会等名 13th world congress on neurohypophysial hormones (WCNH2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nasanbuyan N, Yoshida M, Takayanagi Y, Inutsuka A, Onaka T
2. 発表標題 Role of the oxytocin receptor in social defeat stress.
3. 学会等名 第30回バゾプレシン研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 犬束歩、吉田匡秀、高柳友紀、尾仲達史
2. 発表標題 社会性敗北ストレスによる行動変容におけるオキシトシンの機能
3. 学会等名 第97回 日本生理学会大会（招待講演）
4. 発表年 2020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