

令和 3 年 5 月 19 日現在

機関番号：34309

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K04509

研究課題名(和文) 思春期マウスの隔離ストレスが社会的認知機能に及ぼす影響とその改善の試み

研究課題名(英文) The effect of post weaning social isolation on social cognitive function in mice

研究代表者

坂本 敏郎 (Sakamoto, Toshiro)

京都橘大学・健康科学部・教授

研究者番号：40321765

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、動物の適切な社会行動の発現を支える脳内機構について検討した。思春期に隔離ストレスを受けたマウスは、社会行動(他個体への接近行動)に障害を示した。これらの隔離ストレスを受けたマウスに、オキシトシンの急性投与やフルオキシセチンの慢性投与を実施したが、その社会行動は改善されなかった。思春期マウスにオキシトシンを腹腔内投与すると社会行動に悪影響を及ぼし、脳内投与すると社会行動を促進することが明らかになった。成熟マウスの前頭前皮質が社会的な記憶や動機づけに関与することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題で得られた一連の結果より、マウスの幼少期から成熟期までの社会的孤立は他個体への接近行動に悪影響を及ぼすことが明らかになった。また、オキシトシンの脳内投与が思春期マウスの社会性を高める可能性は、投与の方法や濃度によって限定的であることが示唆された。マウスの前頭前皮質が社会的認知機能に重要である可能性が示された。これらの成果は、適切な社会行動の発現を支える発達期の脳内機構および内分泌機構の解明に寄与するとともに、将来的にはヒトの発達期での孤立ストレスの予防と改善に繋げていくことができる。

研究成果の概要(英文)：We examined the neural mechanisms that underly the expression of social behavior in mice. Post-weaning isolation for 6 weeks adversely affected social investigation behavior, and treatment of oxytocin or fluoxetine did not have improvement effects on adverse social behavior. Intraperitoneal injection of oxytocin appears to reduce social investigation behaviors and enhance anxiety-related behaviors in pubertal mice, while intracerebroventricular injection of oxytocin appears to enhance social investigation behaviors and general activity. The prefrontal cortex is suggested to be involved in social memory and motivation in adult mice.

研究分野：生理心理学、行動神経科学

キーワード：社会的隔離 社会的認知機能 オキシトシン 前頭前皮質 マウス

1. 研究開始当初の背景

育児放棄(ネグレクト)や思春期での引きこもりによって生じる孤立ストレスは、後の社会生活に悪影響を及ぼす。そのため、発達期での孤立ストレスの予防と改善は現代社会の重要な課題となっている。発達期における社会的孤立が心身に及ぼす影響を検討するためには、母子分離、早期離乳、離乳期以降の社会的隔離といった動物モデルによる研究が有効である。これまでの研究において、離乳後の社会的隔離はマウスやラットの神経系や内分泌系に悪影響を及ぼし、成熟後の社会情動性(攻撃行動や不安関連行動)や認知機能(空間学習や恐怖条件づけ)に障害をもたらすことが報告されている。しかし思春期での隔離ストレスが、高次の社会的行動である社会的認知機能に及ぼす影響については検討されていない。そこで、本研究では、思春期マウスにおける隔離ストレスが社会的認知機能に及ぼす影響を詳細に検討した。加えて、社会的認知機能に悪影響を与える隔離条件において、薬物投与による改善効果を検討した。

2. 研究の目的

(1)思春期マウスの社会的隔離が社会的認知機能と情動性に与える影響

思春期に隔離ストレスを受けたマウスの社会的認知機能と情動性を検討した。離乳後から性成熟に至るまでの期間、マウスに隔離ストレスを与え、社会的認知テストおよび情動性テストを実施し、テストの遂行に及ぼす隔離ストレスの影響を検討した。

(2)オキシトシンの投与が社会的隔離マウスの社会的認知機能に与える影響

社会的隔離の後にオキシトシンもしくはセロトニン作動薬を投与し、社会的認知機能が改善されるかを検討した。思春期に社会的隔離をした後、行動テスト期間中にオキシトシンもしくはセロトニン作動薬を投与して、社会的認知テストや情動性テストを実施した。

(3)オキシトシンの投与が思春期マウスの社会認知機能および情動性に果たす役割

思春期マウスへのオキシトシンの投与が社会認知機能および情動性に果たす役割を検討した。思春期マウスにオキシトシンを腹腔内投与もしくは脳室内投与を行い、社会認知テストおよび情動性テストを実施した。

(4)マウスの前頭前皮質が社会的認知機能に果たす役割

マウスの前頭前皮質が社会的認知機能に果たす役割を検討した。マウスの前頭前皮質を前部帯状皮質(ACC: anterior cingulate cortex)と内側前頭前皮質(mPFC: medial prefrontal cortex)に分け、これらの部位の活動を抑制する GABA_A 受容体アゴニスト(ムシモル)を投与して、馴化・脱馴化法に基づく社会的認知テストを実施した。

(5)離乳前の母子分離が幼児期デグーの情動性と社会性への影響

離乳前のデグーの母子分離ストレスが、離乳前後の幼児期デグーの情動性と社会性に与える影響を検討した。母子分離ストレスを受けた幼児期デグーに、情動性テストと母子交流テストを実施した。

3 . 研究の方法

(1)思春期マウスの社会的隔離が社会的認知機能と情動性に与える影響

21日齢のC57BL/6雄マウスを被験体として用いた。21日齢より3週間個別飼育した(3-I)群、6週間個別飼育した(6-I)群と、それぞれの期間に3匹で集団飼育した(3-G)群と(6-G)群とを統制群として、計4群を構成した。隔離後に、明暗箱往来テスト、高架式ゼロ迷路テスト、社会的探索課題、物体認知課題の4種類の行動テストを実施した。

(2)オキシトシンの投与が社会的隔離マウスの社会的認知機能に与える影響

21日齢のC57BL/6雄マウスを被験体として用い、6週間個別飼育する群と3匹で集団飼育した群の2群を2組構成した。1組目には行動テストの10分前にオキシトシン(1mg/kg)を腹腔内投与し、2組目には行動テストの実施3週間前からフルオキセチン(0.1mg/ml)を飲料水に混ぜて経口投与した。2組とも11-12週齢で4種類の行動テスト(社会的探索課題、オープンフィールドテスト、明暗箱往来テスト、高架式ゼロ迷路テスト)を実施した。

(3)オキシトシンの投与が思春期マウスの社会認知機能および情動性に果たす役割

実験1では、4週齢のC57BL/6雄マウスにオキシトシンを腹腔内投与した。高濃度群(1mg/kg)、低濃度群(0.1mg/kg)、溶媒統制群の3群を構成した。実験2では、同週齢の雄マウスにオキシトシンを脳室内投与した(0.5µg/2µL)。オキシトシン投与群と統制群の2群を構成した。実験1、2ともに薬物投与の10分後から、社会的迷路課題、社会的選好課題、明暗箱往来テスト、高架式ゼロ迷路テストを実施した。

(4)マウスの前頭前皮質が社会的認知機能に果たす役割

マウスの前頭前野を前部帯状皮質(ACC: anterior cingulate cortex)と内側前頭前野(mPFC: medial prefrontal cortex)に、これらの部位の活動を抑制するムシモール(GABA_A受容体アゴニスト)を投与して、馴化・脱馴化法に基づく社会的認知テストを実施した。

(5)離乳前の母子分離が幼児期デグーの情動性と社会性への影響

離乳前の8-15日齢において、1日30分間の母子分離を実施した。母子分離デグーと通常飼育のデグーにおいて、高架式ゼロ迷路テストと母子交流テストを実施した。これらの行動テストは、各デグーの2-6週齢の各週齢において(合計5回)実施された。

4 . 研究成果

(1)思春期マウスの社会的隔離が社会的認知機能と情動性に与える影響

4種類の行動テストにおいて、3週間の個別飼育(3-I)群と集団飼育(3-G)群のマウスの行動に違いは認められなかった。一方、社会的認知テストにおいて、6週間の個別飼育(6-I)群のマウスの他個体への接近行動は、集団飼育(6-G)群のマウスと比べて有意に減少した。情動性テストや物体認知テストでは、両群のマウスの行動に違いは認められなかった。これらの結果より、離乳後6週間の隔離ストレスは、マウスの他個体への接近行動に障害を及ぼすことが示された。

(2)オキシトシンの投与が社会的隔離マウスの社会的認知機能に与える影響

4種類の行動テストにおいて、オキシトシンを投与したマウスは、統制群に比べて社会的探索行動が減少し、活動性も減少した。フルオキセチンの投与によって、明暗箱往来テストでは不安関連行動が緩和し、高架式ゼロ迷路テストでは不安関連行動が高まった。これら結果より、隔離飼育を受けたマウスにオキシトシンやフルオキセチンを投与しても社会性や情動性が回復するという知見は得られなかった。薬物の濃度や投与時期の再検討が必要である。

(3)オキシトシンの投与が思春期マウスの社会認知機能および情動性に果たす役割

オキシトシンの腹腔内投与(1mg/kg)は、他個体への社会的探索行動を減少させること、不安関連行動が高まること、活動性が減少することが示された。一方で、オキシトシンの脳内投与は、社会的探索行動を高め、活動性を高めることが示された。これらの一連の結果より、オキシトシンの投与が腹腔内と脳室内とで社会性や活動性に異なることが示唆された。

(4)マウスの前頭前皮質が社会的認知機能に果たす役割

ACCにムシモルを投与したマウスは、溶媒を投与した統制マウスに比べて、他個体への馴化が有意に遅れた。mPFCにムシモルを投与したマウスは、統制マウスと同様の馴化を示したが、他個体を探索する量が多くなる傾向にあった。これらの結果は、マウスの前頭前野が社会的記憶や動機づけに関与する可能性を示唆している。

(5)離乳前の母子分離が幼児期デグーの情動性と社会性への影響

離乳前に母子分離ストレスを受けたデグーは、通常飼育のデグーに比べて高架式ゼロ迷路テストにおいて活動性が高まること示された。母子交流テストにおいては、母子分離デグーと通常デグーとの行動に違いは見られなかった。これらの結果は、新生児期で受けた隔離ストレスは、授乳期前後の情動性に影響を与えるが母子関係には影響しないことを示している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 T. Uekita, A. Ishibashi, T. Sakamoto.	4. 巻 16
2. 論文標題 Influence of pre-weaning social isolation on post-weaning emotion tendency and mother-infant interactions in infant octodon degus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 E1824
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijerph16101824	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 T. Sakamoto, S. Sugimoto, T. Uekita.	4. 巻 212
2. 論文標題 Effects of intraperitoneal and intracerebroventricular injections of oxytocin on social and emotional behaviors in pubertal male mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Physiology & Behavior	6. 最初と最後の頁 112701
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.physbeh.2019.112701	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 榎原沙織・上北朋子・坂本敏郎	4. 巻 57,
2. 論文標題 新生児期のオキシトシン投与が思春期マウスの社会情動性に及ぼす影響	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 行動科学	6. 最初と最後の頁 33-40
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 J. Yashima, T. Uekita, T. Sakamoto
2. 発表標題 The role of the anterior cingulate cortex on social recognition memory in mice
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 T. Sakamoto, T. Uekita, S.Sugimoto.
2. 発表標題 Effects of Oxytocin Injection on Social and Emotional Behavior in Pubertal Mice
3. 学会等名 第3回日中国際シンポジウム・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 J.Yashima, T.Uekita, T.Sakamoto
2. 発表標題 The role of the prefrontal cortex in social cognitive function in mice
3. 学会等名 日本動物心理学会第79回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S. Sugimoto & T. Sakamoto.
2. 発表標題 The effect of oxytocin injection on socio-emotional behavior in pubertal mice.
3. 学会等名 日本動物心理学会第78回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 T.Sakamoto, T.Uekita, K.Takagi, M.Kimura.
2. 発表標題 The effect of post weaning social isolation on emotional, social and cognitive behavior in mice.
3. 学会等名 日本動物心理学会第78回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 八島成維・上北朋子・坂本敏郎
2. 発表標題 マウスの社会的認知機能における前部帯状皮質の役割
3. 学会等名 関西心理学会第130回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上北朋子・八木弘一・坂本敏郎
2. 発表標題 デグーの活動量と記憶に及ぼす加齢の影響
3. 学会等名 関西心理学会第130回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 崎田正博, 村上慎一郎, 村田 伸, 野中紘士, 栗山みちる, 小山梨穂, 斉藤彩夏, 中田明里, 齊藤貴文, 磯部 航, 熊谷秋三
2. 発表標題 ラット高齢期低強度運動による末梢神経の修復・再生に対する促進効果 ~ 血清と末梢神経組織の脳由来神経栄養因子 (BDNF)・BDNF受容体 (NTRK2) 発現量解析に着目して ~
3. 学会等名 第19回日本健康支援学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 坂本敏郎・榎原沙織
2. 発表標題 社会的認知機能とオキシトシン受容体
3. 学会等名 第27回日本行動神経内分泌研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上北朋子
2. 発表標題 デグーの前頭葉損傷が社会行動に及ぼす影響
3. 学会等名 行動 2017 (日本動物 心理学会・日本動物行動学会・応用動物行動学会・日本家畜管理学会・日本行動 神経内分泌研究会合同大会)
4. 発表年 2017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
研究分担者	崎田 正博 (Sakita Masahiro) (10582190)	京都橋大学・健康科学部・教授 (34309)	
研究分担者	上北 朋子 (Uekita Tomoko) (90435628)	京都橋大学・健康科学部・教授 (34309)	

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
---------	---------