

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：32701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02489

研究課題名(和文) ヒトとの共進化を支えたイヌの社会認知能力に関わる遺伝基盤の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the genetic basis for the social cognitive abilities of dogs that supported coevolution with humans.

研究代表者

永澤 美保 (Nagasawa, Miho)

麻布大学・獣医学部・講師

研究者番号：70533082

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)：本研究は、遺伝的にオオカミに近い柴犬に代表される日本固有種の研究を通して、イヌのヒトとの共生を可能とする社会的認知能力(指差し二者選択課題、解決不可能課題)に関連した遺伝子の解明を目的に行われた。その結果、柴犬において解決不可能課題でのヒトを見る行動と有意に関連するSNPを発見した。また、GWAS解析により社会行動との関連が見られたSNPの付近には、神経系や脳で発現している遺伝子がいくつか見られた。さらにイヌの家畜化の候補遺伝子の多型を調べた結果、イヌが家畜化に関与していると考えられているグルココルチコイド分泌に関わるメラノコルチン2受容体の多型が解決不可能課題に関連していることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

イヌとの暮らしがもたらすヒトの心身への効果は、うつ病や不安症の改善、自閉症児の症状回復、認知症の改善など、枚挙にいとまがない。しかし、その起点となった「ヒトとイヌの共生」がなぜ可能となったのか、いまだ明らかにされていない。本研究の結果から、柴犬をはじめとする日本犬種がイヌの家畜化の過程を明らかにする鍵となる可能性を見出した。さらに、本研究の成果をもとに、イヌのもつ高い社会的認知能力を司る遺伝子を見出すことで、ヒトにおける社会認知能力に関わる遺伝子の解明に示唆を与えるだけでなく、ヒトの社会性疾患の遺伝的背景の研究の一助ともなりうる。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to elucidate the genes associated with social cognitive abilities (two-way choice task and unsolvable task) that enable dogs to coexist with humans through the study of Japanese native species such as Shiba Inu, which is said to be genetically near to wolves. As a result, we found SNPs significantly associated with the gazing behavior towards humans in the unsolvable task. In addition, several genes expressed in the nervous system and brain were found near the SNPs that were found to be associated with social behavior by GWAS analysis. We also examined polymorphisms in candidate genes for canine domestication and found that a polymorphism in the melanocortin 2 receptor, which is involved in glucocorticoid secretion and is thought to be involved in canine domestication, was associated with the unsolvable task.

研究分野：動物行動学、行動内分泌学

キーワード：イヌ 日本犬 遺伝子 家畜化 社会認知

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

イヌの適応力と寛容性は、イヌと共通の祖先種をもつオオカミやヒトに近縁のチンパンジーにくらべて極めて高く、イヌはそのような気質を基盤に、ヒトに似た社会的認知能力を進化の過程で獲得したと考えられている。さらに申請者らは、ヒトとイヌとの間に、異種間でありながらも哺乳類の同種母子間で観察されるようなオキシトシンとアタッチメント行動を介したポジティブループの存在をヒト-イヌ間に見出した。しかし、オオカミではその能力が認められず、ヒトとの共進化の過程でイヌが特異的に獲得したことを実証し、Science 誌に掲載された(Nagasawa, 2015)。つまり、異なる系統樹に属するヒトとイヌとの関係は、一般的にいわれる適応戦略を越えた、共感性によって支えられる他者とのかかわり方、「共生」の成り立ちを紐解く手掛かりになると考えられる。本研究は、単にヒトでみられる現象が異種にも存在することを証明するものではない。4万年にも及ぶ共生を成り立たせた、言語を介さない共感性の遺伝基盤を明らかにし、将来的にはヒト社会の理解につなげるための基盤を作ることを目指す研究である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、世界的にも有名な柴犬に代表される日本固有種の研究を通して、イヌのヒトとの共生を可能とする社会的認知能力(指差し二者選択課題、解決不可能課題)に関連した遺伝子の解明である。イヌは特殊な進化プロセスを経て、ヒトに類似した社会的認知能力を獲得した。これまでの網羅的な遺伝子解析によって日本犬はオオカミと共有する遺伝子を多く持つことが明らかとなった。イヌとオオカミを分かち遺伝子研究において、日本犬はその中間的な存在として格好の研究対象である。

3. 研究の方法

(1)次世代シーケンサーで得られた柴犬特有の遺伝的部位の探索と同定

次世代シーケンサーで得られた柴犬データ(n=4)をオオカミ(n=7)、欧米犬種(n=10)と比較し、オオカミから欧米犬種への推移に関する遺伝子を同定する。これまでに挿入欠損解析から古代柴とオオカミ、あるいは洋犬で異なる遺伝子を複数同定している。これらの候補遺伝子に加え、他の候補遺伝子を絞り込み、すでに構築した1,200頭あまりのデータを用いて、候補遺伝子の多型をPCR法を用いて同定し、それと行動実験の結果との関連解析を行う。

(2)イヌゲノム SNP マイクロアレイによる行動との関連解析

すでに柴犬での SNP マイクロアレイを実施し、その行動と遺伝子多型との関連解析の結果を得ている。また、柴犬特異的な変異の蓄積部位も見出した。これらの結果をもとに、行動実験を終えた1,200頭とそこから得られた候補 SNP 多型を PCR 法で同定し、行動実験の結果との間で関連解析を実施する。

(3)遺伝子多型と内分泌機能の関連解析

イヌの社会的認知能力のうち、意図理解(指差し二者選択課題)にはグルココルチコイド分泌に関わる MC2R とウィリアムズ症候群原因遺伝子の WBSCR17 の遺伝子多型が、視線利用(解決不可能課題)にはオキシトシンの遺伝子多型が関連することを見出しつつある。MC2R はグルココルチコイド分泌に関わる遺伝子であり、また新たに見出したオキシトシンの多型部位もオキシトシン分泌に影響を与える可能性が高い。そこで、集積した尿サンプルを用い、グルココルチコイド濃度ならびにオキシトシン濃度を測定する。

4. 研究成果

(1)関連解析では、柴犬において解決不可能課題でのヒトを見る行動と有意に関連する SNP を発見した。行動を引き起こしている遺伝子は特に脳で発現しているものや神経系に関連しているものだと考えられる。GWAS 解析により社会行動との関連が見られた SNP の付近には、神経系や脳で発現している遺伝子がいくつか見られた(図1, 2)。

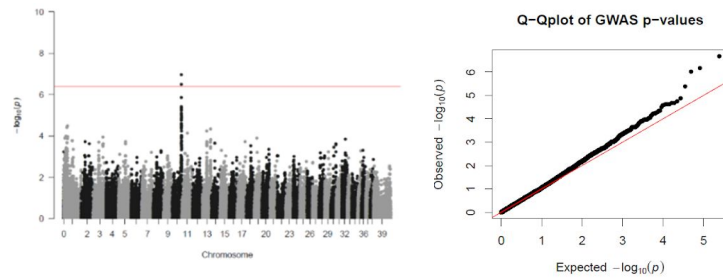


図 1：解析の一例：交互凝視回数による関連解析のマンハッタンプロットと qq プロット
 マンハッタンプロットの縦軸は SNP の $-\log(p)$ 値、横軸は染色体番号。
 赤線はボンフェローニ補正後の有意水準 $-\log_{10}(p) = 6.392$, $\alpha = 1.093$ 。
 10 番染色体で有意な SNP が見られる。

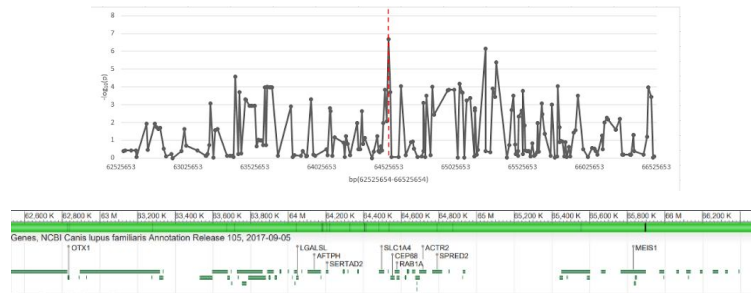


図 2：解析の一例：関連解析で見られた SNP1 の位置
 上：グラフの縦軸は SNP の $-\log(p)$ 値、横軸は bp、赤い点線は SNP1 の位置。
 下：グラフの範囲の遺伝子マップ。

(2) イヌの家畜化の候補遺伝子として、オキシトシン、オキシトシン受容体、メラノコルチン 2 受容体、および Williams-Beuren 症候群関連遺伝子 (WBSCR17) の遺伝子多型を調べた。メラノコルチン 2 受容体の SNP は両方の課題に関連していたが、他の SNP は解決不可能課題に関連していた (図 3)。これはグルココルチコイドの機能が、家畜化によって獲得した認知能力に関連していることを示している。

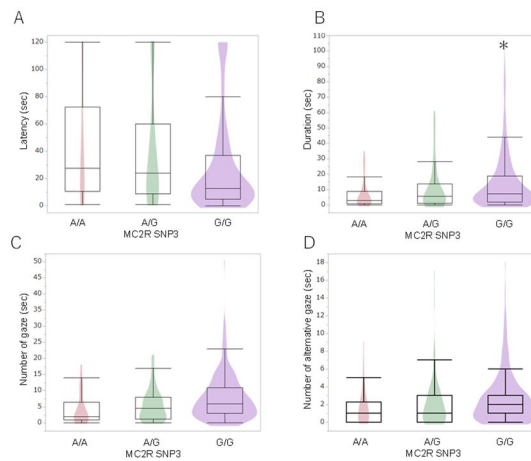


図 3：解決不可能課題におけるメラノコルチン 2 受容体 SNP3 多型の対立遺伝子比較。
 G/G 対立遺伝子を持つ犬は、A/G および A/A 対立遺伝子を持つ犬に比べて、
 実験者を振り返る時間が長かった (B)。* $p < 0.05$

(3) 現在、グルココルチコイド濃度と行動実験の成績との関連解析を終えたが、いずれの行動にも有意な関連は見いだせなかった。現在、オキシトシン濃度の測定を行っている。測定終了後に行動との関連解析を行う予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Romero Teresa, Konno Akitsugu, Nagasawa Miho, Hasegawa Toshikazu	4. 巻 201
2. 論文標題 Oxytocin modulates responses to inequity in dogs	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Physiology & Behavior	6. 最初と最後の頁 104 ~ 110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.physbeh.2018.12.023	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 該当する
1. 著者名 Kikusui Takefumi, Nagasawa Miho, Nomoto Kensaku, Kuse-Arata Sayaka, Mogi Kazutaka	4. 巻 30
2. 論文標題 Endocrine Regulations in Human?Dog Coexistence through Domestication	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Trends in Endocrinology & Metabolism	6. 最初と最後の頁 793 ~ 806
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tem.2019.09.002	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 Kikusui Takefumi, Kanbara Natsumi, Ozaki Mariya, Hirayama Nozomi, Ida Kumiko, Tokita Mika, Tanabe Naho, Mitsuyama Kuriko, Abe Hatsuki, Yoshida Miki, Nagasawa Miho, Mogi Kazutaka	4. 巻 9
2. 論文標題 Early weaning increases anxiety via brain-derived neurotrophic factor signaling in the mouse prefrontal cortex	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3991
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-40530-9	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 Endo Kaori, Yamasaki Syudo, Ando Shuntaro, Kikusui Takefumi, Mogi Kazutaka, Nagasawa Miho, Kamimura Itsuka, Ishihara Junko, Nakanishi Miharuru, Usami Satoshi, Hiraiwa-Hasegawa Mariko, Kasai Kiyoto, Nishida Atsushi	4. 巻 17
2. 論文標題 Dog and Cat Ownership Predicts Adolescents' Mental Well-Being: A Population-Based Longitudinal Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 884 ~ 884
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph17030884	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 Katayama Maki、Kubo Takatomi、Yamakawa Toshitaka、Fujiwara Koichi、Nomoto Kensaku、Ikeda Kazushi、Mogi Kazutaka、Nagasawa Miho、Kikusui Takefumi	4. 巻 10
2. 論文標題 Emotional Contagion From Humans to Dogs Is Facilitated by Duration of Ownership	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychology	6. 最初と最後の頁 1678
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsyg.2019.01678	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 Kawada Atsushi、Nagasawa Miho、Murata Aiko、Mogi Kazutaka、Watanabe Katsumi、Kikusui Takefumi、Kameda Tatsuya	4. 巻 9
2. 論文標題 Vasopressin enhances human preemptive strike in both males and females	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9664
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-45953-y	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 Nishinoma Hiroyuki、Ohno Kazunori、Kikusui Takefumi、Nagasawa Miho、Tsuchihashi Naoko、Matsushita Shohei、Mikayama Tomoha、Tomori Sakiko、Saito Maaya、Murayama Mikuru、Tadokoro Satoshi	4. 巻 1
2. 論文標題 Canine Motion Control Using Bright Spotlight Devices Mounted on a Suit	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 IEEE Transactions on Medical Robotics and Bionics	6. 最初と最後の頁 189 ~ 198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/TMRB.2019.2930343	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 KOYASU HIKARI、NAGASAWA MIHO	4. 巻 69
2. 論文標題 Recognition of directed-gaze from humans in cats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Animal Psychology	6. 最初と最後の頁 27 ~ 34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2502/janip.69.2.3	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 Romero, T., Konno, A., Nagasawa, M., Hasegawa, T.	4. 巻 201
2. 論文標題 Oxytocin modulates responses to inequity in dogs.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Physiol. Behav.	6. 最初と最後の頁 104-110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.physbeh.2018.12.023	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 該当する

1. 著者名 Konno, A., Inoue-Murayama, M., Yabuta, S., Tonoike, A., Nagasawa, M., Mogi, K., Kikusui, T.	4. 巻 8
2. 論文標題 Effect of canine oxytocin receptor gene polymorphism on the successful training of drug detection dogs.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Hered.	6. 最初と最後の頁 566-572
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jhered/esy012	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8件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Tomoki Hashimoto, Kensaku Nomoto, Miho Nagasawa, Takefumi Kikusui
2. 発表標題 The respiration synchronization between human and dog
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 Mikuru Murayama, Maki Katayama, Takatomi Kubo, Kazushi Ikeda, Miho Nagasawa, Takefumi Kikusui
2. 発表標題 Human-dog synchronization of behavior and the autonomic nervous system
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 Eriko Ueda, Miho Nagasawa, Takatomi Kubo, Satoshi Murashige, Kazushi Ikeda, Ayaka Takimoto
2. 発表標題 An exploratory study about gait synchronization between horses and humans by measuring acceleration
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 Maaya Saito, Maki Katayama, Takatomi Kubo, Kazushi Ikeda, Miho Nagasawa, Takefumi Kikusui
2. 発表標題 Attachment behavior and emotional contagion between humans and dogs
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 Sakiko Tomori, Sayaka Kuze-Arata, Kazutaka Mogi, Miho Nagasawa, Takefumi Kikusui
2. 発表標題 Differences in Puppy 's attachment behaviors between Japanese and European breeds
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 Mikako Mitsuda, Fukue Takamatsu, Maki Katayama, Midori Ohkita, Miho Nagasawa, Kosuke Sawa, Takefumi Kikusui
2. 発表標題 Effects of familiarity on synchronization of the autonomic nervous system and movement between human and horse during horseback riding.
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 Hikari Koyasu, Moeka Yoneda, Syunpei Naba, Natsumi Sakawa, Ikuto Sasao, Hironobu Takahashi, Miho Nagasawa, Takefumi Kikusui
2. 発表標題 Association studies between oxytocin and cortisol and social interactions in cats' groups
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 Nagasawa, M.
2. 発表標題 Reciprocal communication and endocrine response in human-dog interactions.
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Tadokoro, S.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer, Cham	5. 総ページ数 534
3. 書名 Disaster Robotics	

〔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	茂木 一孝 (Mogi Kazutaka) (50347308)	麻布大学・獣医学部・准教授 (32701)	

6. 研究組織（つづき）

	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	今村 拓也 (Imamura Takuya) (90390682)	広島大学・統合生命科学研究科(理)・教授 (15401)	
研究分担者	久世 明香 (Kuze Asuka) (00507882)	麻布大学・獣医学部・講師 (32701)	
研究分担者	菊水 健史 (Kikusui Takefumi) (90302596)	麻布大学・獣医学部・教授 (32701)	

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