

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：12101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06011

研究課題名(和文) マウスの巣作り行動の脳内神経基盤の解明

研究課題名(英文) Neuronal mechanisms of nest building behavior in mice

研究代表者

豊田 淳 (Toyoda, Atsushi)

茨城大学・農学部・教授

研究者番号：00292483

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：マウスの巣作り行動の神経基盤を明らかにするために、巣作り行動を赤外線深度センサで解析する、巣作り行動に関与する脳領域を特定する、巣作り行動を制御する神経回路を薬理学および光遺伝学的手法を用いて明らかにする、という課題を掲げた。については巣作り行動の過程の定量的な3次元データを取得でき、健康マウスおよび社会的敗北ストレスモデルマウスの巣作りの過程を明らかにした。については巣作りに関与する脳領域の同定には至らなかった。既報で巣作り行動との関与が指摘されている室傍核のアルギニン・バソプレシン(AVP)神経の関与は見られず、AVP受容体阻害剤の脳室投与の影響も見られなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

巣作りは体温維持や睡眠、養育などに関わる行動であり、哺乳類だけではなく昆虫、魚類なども含めて多様な動物に見られる。しかしながら、その脳内神経機構はほとんど明らかにされていない。本研究ではマウスの巣作り行動に焦点をあて、その詳細な行動を赤外線深度センサおよび画像解析技術で明らかにした。特にうつ病モデルである社会的敗北ストレスモデルマウスの巣作り行動失調を客観的なデータを元に解明することができた。巣作り行動やその失調のメカニズム解明の端緒となる研究成果である。動物生命科学分野における学術的意義だけでなく、脳疾患モデルを用いた創薬開発などでも活用可能な成果であり、社会的意義もあると考える。

研究成果の概要(英文)：In order to clarify the neural basis of nest-building behavior in mice, we set the following tasks: analyzing nest-building behavior using infrared depth sensors, identifying brain regions involved in nest-building behavior, and clarifying the neural circuits that control nest-building behavior using pharmacological and optogenetics methods. We were able to obtain quantitative three-dimensional data on the process of nest-building behavior, and clarified the process of nest-building in both healthy mice and social defeat stress model mice. However, we were not able to identify the brain regions involved in nest-building. The arginine vasopressin (AVP) neurons in the paraventricular nucleus (PVN) of hypothalamus, which have been implicated in nest-building behavior as previous reports, did not linked to nesting in this study. Furthermore, central administration of AVP receptor inhibitors did not affect nest-building behavior.

研究分野：動物科学

キーワード：マウス 巣作り

1. 研究開始当初の背景

巣作りは様々な動物で見られるありふれた行動である。では、なぜ動物は巣作りするのだろうか？巣は風雨をしのぎ、外敵から身を守るために必要で、かつ体温を維持し、次世代を育むためにも重要である。巣作りは動物の生存戦略に有利であるが故に、多くの動物種が共有する行動である。これは、実験動物でも例外ではなく、マウスに綿をやるとすぐにほぐしだして巣を作る。実験用マウスは、外敵に襲われることもなく、温度・湿度も最適に設定され、およそ巣など必要のなさそうな快適な環境で生活するが、飼育ケージ内に巣材を入れてやると巣を作り、その中で休息や睡眠をとるのである。巣作り行動は動物進化の歴史において脈々と受け継がれた形質であり、その遺伝的基盤が様々な動物種で共有され、今日の動物生態系が成り立っていると思われる。動物がその生態的地位を確立する上で、巣作り行動の利点は疑う余地がないが、この巣作り行動の神経基盤はほとんど明らかにされていない。

2. 研究の目的

本研究は、マウスの巣作りに着目し、その行動様式を経時的および3次元、非侵襲的に解析し、それに組織化学的解析および光遺伝学的解析を組み合わせることで巣作り行動を制御する脳内神経回路を発見する。

3. 研究の方法

マウスの巣作り行動を経時的および3次元、非侵襲的に解析するため、赤外線深度センサを用いた行動解析システムを開発する。また、免疫組織化学的手法により巣作り行動に関係する脳領域の同定を試みる。その情報をもとに光遺伝学的技術を用いて、巣作り行動を制御する神経回路を同定する。

4. 研究成果

巣作りは体温維持、睡眠、養育などに資すると考えられており、多様な動物に見られる行動である。実験動物であるマウスも巣作り行動を行うが、大給らはこの巣作りが他のマウスからの攻撃によるストレス(心理社会的ストレス)で抑制されることを発見した。また大給らは、この巣作り行動の抑制はセロトニン受容体 2A のアンタゴニストの腹腔内投与で一部レスキューされることを見出した。このことから、心理社会的ストレスによる巣作りの遅延は脳の失調によって起こると考え、またこの巣作り遅延がストレスによるモチベーションの低下の行動指標になりうると考えた。そこでマウスの巣作り行動の神経基盤を明らかにするために、マウスの巣作り中における巣の体積を赤外線深度センサで経時的かつ3次元的に解析した。その結果、マウス(B6)は圧縮コットの巣材をホームケージに投入後、2時間ほどで巣を作製し終わることが明らかとなった(下図)。一方、ICRマウスによる急性社会的敗北ストレス(心理社会的ストレス)を

暴露された B6 では、巣作りにすぐには着手せず、明期から暗期に入った後に徐々に巣作りを開始することが明らかとなった（下図）。暗期終了時にはコントロール B6 と同様の体積の巣を作ることができた。以上の解析により、このストレスモデルでは巣材が提供されてから 9 時間程度は巣作りをしなかったが、暗期に巣作りをすることが明らかとなった。

次に、巣作り行動に関与する神経細胞を神経活動マーカーである c-Fos タンパク質の発現を指標にして巣作り行動に関わる脳領域の特定を試みた。最近、視床下部室傍核（PVN）のアルギニン・バソプレシン神経が巣作り行動に関与するという報告があった。また、PVN の AVP 神経が社会的敗北ストレスで活性化するという報告もあった。そのため、今回はその領域に着目することにし、AVP ニューロンと c-Fos の共局在を評価し、巣作り行動を制御する脳領域の特定を試みた。まず、急性社会的敗北ストレスモデルマウスの PVN における AVP ニューロンの c-Fos 発現を免疫組織化学的手法で観察したが、明確な発現量の上昇は確認されなかった。そのため、急性社会的敗北ストレス後の視床下部および血漿の AVP 濃度を ELISA によって確認したところ、急性社会的敗北ストレスの 1 時間後および 6 時間後には AVP 濃度に変化はなかった。また、AVP ニューロンに着目し、バソプレシン V-1b 受容体阻害剤を脳室内投与し、急性社会的敗北ストレスモデルマウスの巣作り行動を観察したが、巣作り行動の遅延に影響はなかった。よって、既報とは異なり PVN の AVP ニューロンは巣作り行動に関与していない可能性が示唆された。そのため、AVP ニューロンを対象とした光遺伝学の実験も軌道修正し、他の脳領域を探索した。その結果、巣作りに関与する脳の候補領域が見つかって来たため、今後はその領域に焦点を当て、薬理学的および光遺伝学的手法で解析していきたい。

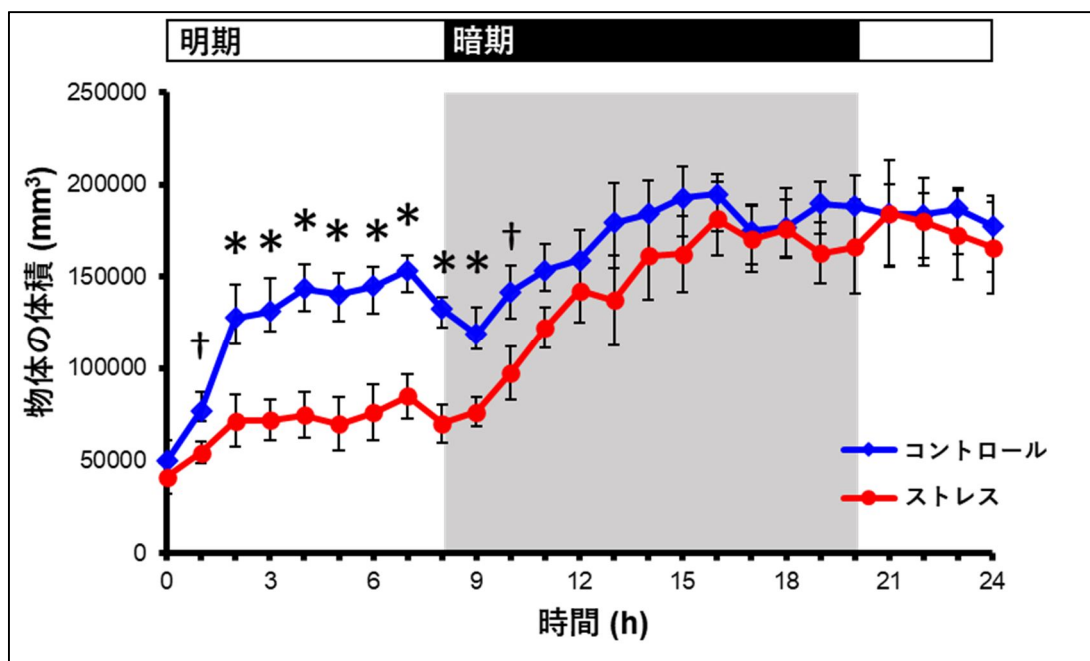


図. マウスの巣作り行動の経時的変化

ホームケージ内の物体(巣)の体積を赤外線深度センサで計測することで、マウスの巣作り行動を経時的に評価した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5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 TOYODA Atsushi, KAWASE Takahiro, TSUKAHARA Takamitsu	4. 巻 41
2. 論文標題 Effects of dietary intake of heat-inactivated Lactobacillus gasseri CP2305 on stress-induced behavioral and molecular changes in a subchronic and mild social defeat stress mouse model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedical Research	6. 最初と最後の頁 101 ~ 111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.41.101	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 Tsukahara Takamitsu, Toyoda Atsushi, Kawase Takahiro, Nakamura Shin-ichi, Ochiai Kuniyasu	4. 巻 17
2. 論文標題 Consecutive intra-gingival injections of lipopolysaccharide and butyric acid to mice induce abnormal behavior and changes in cytokine concentrations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neuroinflammation	6. 最初と最後の頁 331 ~ 331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12974-020-02008-8	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 Kojima Masami, Otabi Hikari, Kumanogoh Haruko, Toyoda Atsushi, Ikawa Masahito, Okabe Masaru, Mizui Toshiyuki	4. 巻 21
2. 論文標題 Reduction in BDNF from Inefficient Precursor Conversion Influences Nest Building and Promotes Depressive-Like Behavior in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3984 ~ 3984
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21113984	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 Otabi Hikari, Okayama Tsuyoshi, Toyoda Atsushi	4. 巻 91
2. 論文標題 Assessment of nest building and social interaction behavior in mice exposed to acute social defeat stress using a three dimensional depth camera	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Animal Science Journal	6. 最初と最後の頁 e13447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/asj.13447	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 Toyoda Atsushi	4. 巻 91
2. 論文標題 Nutritional interventions for promoting stress resilience: Recent progress using psychosocial stress models of rodents	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Animal Science Journal	6. 最初と最後の頁 e13478
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/asj.13478	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8件(うち招待講演 2件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 豊田 淳、大給 日香里、新納 浩幸、小針 大助、岡山 毅
2. 発表標題 赤外線深度センサを用いた動物の3次元行動解析
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 H. OTABI, T. OKAYAMA, D. KOHARI, A. TOYODA
2. 発表標題 A potential screening paradigm for antidepressants using the nest building evaluation after acute social defeat stress (ASDS)
3. 学会等名 Neuroscience2018(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小島 正己、小西 行雄、水井 利幸、熊ノ郷 晴子、大給 日香里、豊田 淳
2. 発表標題 情動と巣作りに対する飼育ストレスの影響: BDNF一塩基多型モデルマウスの研究
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 大給 日香里, 岡山 毅, 豊田 淳
2. 発表標題 3次元深度カメラによる急性社会的敗北ストレスモデルマウスにおける巣作りと社会行動の解析
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 寺本朱里, 鍵和田 晴美, 堀本 勝久, 豊田 淳
2. 発表標題 慢性および亜慢性社会的敗北ストレスモデルマウスの作製と比較
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 豊田 淳, 大澤 夏樹, 奥野 海良人, 塚原 隆充
2. 発表標題 幼若期における慢性社会的敗北ストレスは小脳キヌレニンと盲腸内細菌叢に影響する
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 豊田 淳, 大給 日香里, 新納 浩幸, 小針 大助, 岡山 毅
2. 発表標題 赤外線深度センサを用いた動物の3次元行動解析
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大澤 夏樹, 奥野 海良人, 豊田 淳
2. 発表標題 幼若期のマウスを用いた社会的敗北モデルの作成と評価
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018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	岡山 毅 (Okayama Tsuyoshi) (90575226)	茨城大学・農学部・教授 (12101)	

	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 協力者	大給 日香里 (Otabi Hikari)	茨城大学・農学部・大学院生 (12101)	
連携 研究者	新納 浩幸 (Shinnou Hiroyuki) (10250987)	茨城大学・工学部・教授 (12101)	

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