

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16899

研究課題名（和文）集団飼育下長期解析による精神疾患モデルマウスの個体レベルの包括的評価法の構築

研究課題名（英文）Development of a comprehensive assessment system for psychiatric disorder mouse models at the level of the individual by long-term analysis under group-housed conditions.

研究代表者

遠藤 のぞみ（Endo, Nozomi）

奈良県立医科大学・医学部・研究助教

研究者番号：90802819

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）：精神疾患は生涯有病率が高く、社会的損失の大きな疾患の一つである。しかしながら、精神疾患のモデルマウスが集団飼育下で普段どのような行動を示すのかについては不明な点が多い。本研究では、申請者が独自に開発した集団飼育下長期行動解析システムをより詳細な行動解析が可能なシステムへと改良を行った。

改良した行動解析システムを用いて幼少期ストレスモデルのひとつである母子分離の経験が成長後の集団飼育環境における行動にどのような影響を与えるか検討した。その結果、母子分離を経験したマウスは慣れた環境において他のケージメイトの個体間距離が対象マウスに比べ短くなるなど、特徴的な社会性行動を示すことが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では集団飼育下長期行動解析システムを改良することで、集団飼育下でより詳細な行動解析が可能となった。この改良により、これまで検証されることの少なかった精神疾患モデルマウスの普段の行動を明らかにし、その神経基盤の解明につながることを期待される。

また、幼少期のストレスが成長後、社会性行動の特徴的な変化を誘発することが示唆された。さらなる研究でこの行動異常の神経基盤を明らかにすることで、社会性行動異常を伴う精神疾患の予防法や治療法の開発に貢献することが期待される。

研究成果の概要（英文）：Psychiatric disorders reported a high lifetime prevalence and are one of the high societal costs. However, it is unclear what kind of behaviors psychiatric disorders mice models usually exhibit under group-housing conditions. In this study, we improved the long-term behavior analysis system under group-rearing conditions to enable more detailed behavior analysis. Using the improved behavior analysis system, we examined how the experience of maternal separation, which is one of the models of early-life stress, affects behaviors under group-housing conditions after growth. The mice that experienced maternal separation showed characteristic social behaviors such as shorter inter-individual distances from other cagemates in a familiar environment compared to the control mice.

研究分野：行動神経科学

キーワード：マウスモデル 集団飼育 社会性 社会行動 神経精神疾患 行動神経科学 個体レベル 幼少期ストレス

1. 研究開始当初の背景

モデルマウスの行動表現型を解析するため、これまでに多種多様な行動試験が開発・実施され、多くの発見に貢献してきた。しかしながら、精神疾患モデルマウスについては検証される行動指標やその解釈と、ヒト臨床で実際に観察される症状との乖離が大きい事がしばしば指摘される。この問題の根底には、多くのマウス行動試験では1匹の個体を解析対象とし、普段の生活環境から切り離された実験箱(新奇環境)の中で、数分程度の短時間の実験が行われるのが一般的であるのに対し、ヒト精神疾患特有の「ひきこもり」や「学校や会社で馴染めない」、「団体行動が苦手」といった症状は社会的集団内での日常生活においてはじめて観察されるという乖離があげられる。この隔たりを埋めるためには、モデルマウスにおいても社会的集団内での日常生活において、ネスト(巣)の滞在時間やケージメイトとの社会的関係性を直接解析する必要がある。これまで社会的集団の中で個々のマウスの行動の長期的な解析法が確立・普及されていない点がボトルネックとなっていたが、申請者は独自の行動解析システム MAPS (Multiple Animal Positioning System)を開発することでこの技術的問題に取り組んだ。この MAPS を用いて、離乳後の成育環境が成長後の社会的集団における行動に与える影響を検証した。その結果、隔離飼育で育ったマウスは新奇マウスと“寄り添い行動”を示すまでに時間がかかるが、数日後には集団飼育マウスと同レベルの“寄り添い行動”を示すといった「ひとみしり」傾向があること、また、隔離飼育マウスと集団飼育マウスを同居させることにより、隔離飼育マウスの表現型が回復することなどを明らかにした[Endo et al., *Communications biology* 2018]。MAPS ではマウスの位置情報は1fpsで取得される。ケージメイトへの接近や追尾行動など、より素早く複雑な行動の解析を可能とするため、本研究では MAPS の根幹技術をゼロベースで見直し、最新の画像解析技術を取り入れたシステムへと改良を行うことにした。

2. 研究の目的

本研究の目的は、精神疾患モデルマウスにおいて、ヒト臨床症状に通じる個体レベルの指標を評価可能なシステムを構築することである。この目的のため、ヒトのモデルであるマウスの基礎研究において、ヒト臨床症状への外挿性・類似性を特に重要視し、申請者らが独自に開発した行動解析システム MAPS をより詳細な行動解析が可能なシステムへと改良させる。また、改良したシステムの有用性を検証するため、幼少期ストレスモデルである母子分離マウスの集団飼育下のける行動表現型を解析する。

3. 研究の方法

- (1) マウスの個体識別法に AR (Augmented Reality; 拡張現実)の技術を取り入れることで、個体認識の速度と精度の向上を行う。
- (2) 母子分離マウス(出生後1-14日において、1日3時間母子分離を行う)を作成し、改良型の集団飼育下行動解析システムにより行動表現型の同定を行う(図1)。

4. 研究成果

- (1) 個体識別のためのマウス ID の認識方法をパターン識別から拡張現実(AR)へと変更することで ID の認識速度と精度を向上させた。その結果、録画の時間解像度を 1fps から 10-20fps に向上させることに成功した。
- (2) 母子分離マウスは新奇マウスへの接近行動の指向性の変化やケージメイトとの個体間距離の変化など特徴的な社会性行動を示すことが明らかになった(図 2) [Endo *et al.*, *Scientific Reports* 2021]。このような社会的文脈がある環境下で現れる行動表現型に着目することは、複雑な社会性行動障害を伴う精神疾患の病態を理解する上で重要な知見となる。

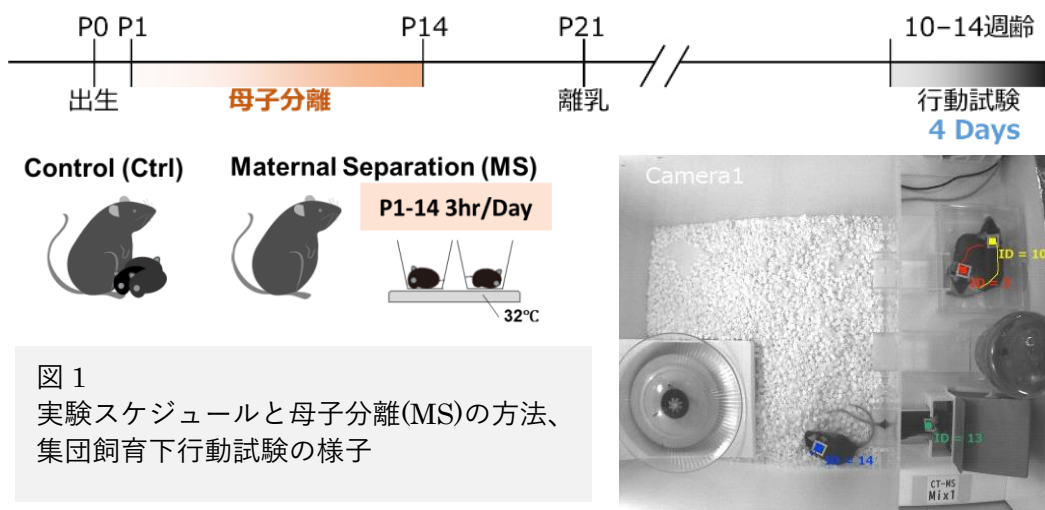


図 1
実験スケジュールと母子分離(MS)の方法、
集団飼育下行動試験の様子

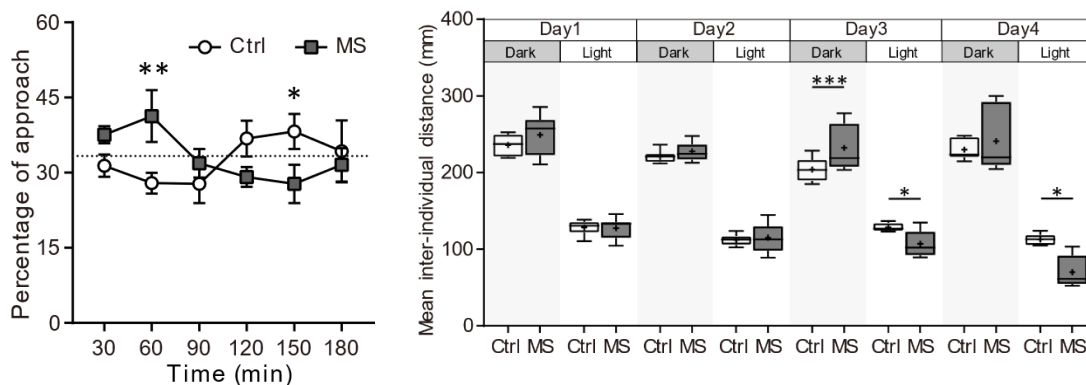


図 2
実験開始直後の探索行動において、母子分離(MS)マウスと対照(Ctrl)マウスの接近行動の指向性は逆相関となる(左)。母子分離(MS)マウスは対照(Ctrl)マウスと比べて、3日目の暗期では長い個体間距離を示し、3日目と4日目の明期では短い個体間距離を示す(右)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4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 3件）

1. 著者名 Endo Nozomi, Makinodan Manabu, Mannari-Sasagawa Takayo, Horii-Hayashi Noriko, Somayama Nami, Komori Takashi, Kishimoto Toshifumi, Nishi Mayumi	4. 巻 11
2. 論文標題 The effects of maternal separation on behaviours under social-housing environments in adult male C57BL/6 mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 527
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-80206-3	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 Horii-Hayashi Noriko, Nomoto Kensaku, Endo Nozomi, Yamanaka Akihiro, Kikusui Takefumi, Nishi Mayumi	4. 巻 24
2. 論文標題 Hypothalamic perifornical Urocortin-3 neurons modulate defensive responses to a potential threat stimulus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 101908 ~ 101908
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.isci.2020.101908	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 遠藤のぞみ、牧之段学、西真弓	4. 巻 46
2. 論文標題 マウス集団内長期行動解析の試み	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 80-81
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 無
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 Endo Nozomi, Makinodan Manabu, Somayama Nami, Komori Takashi, Kishimoto Toshifumi, Nishi Mayumi	4. 巻 68
2. 論文標題 Characterization of behavioral phenotypes in the BTBR T+Itpr3tfJ mouse model of autism spectrum disorder under social housing conditions using the multiple animal positioning system	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Experimental Animals	6. 最初と最後の頁 319 ~ 330
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1538/expanim.18-0177	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 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Nishi, Mayumi, Endo, Nozomi, Somayam, Nami
2. 発表標題 Effects of repeated social defeat stress on effort-based decision-making behavior in adult male mice
3. 学会等名 IBNS 2020 Online Poster Sessions (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nozomi Endo, Manabu Makinodan, Masaki Kakeyama, Mayumi Nishi
2. 発表標題 Long-term behavioral analysis in mouse models under group-housed conditions using the Multiple Animal Positioning System (MAPS)
3. 学会等名 IBNS 2020 Online Poster Sessions (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 遠藤のぞみ、 柚山奈実、 牧之段学、 小森崇史、 岸本年史、 西真弓
2. 発表標題 幼少期母子分離が成長後の雄マウスの集団飼育下行動に与える影響
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 遠藤のぞみ、 西真弓
2. 発表標題 発達期環境がマウスの集団内行動様式に与える影響
3. 学会等名 第126回 日本解剖学会総会・全国学術集会、第98回 日本生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 後藤彩花、遠藤のぞみ、西真弓
2. 発表標題 発達期における自閉スペクトラム症モデルマウスの血漿コルチコステロン濃度
3. 学会等名 第126回 日本解剖学会総会・全国学術集会、第98回 日本生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西真弓，遠藤のぞみ，杣山奈実
2. 発表標題 マウス反復社会的敗北ストレスが報酬獲得における“やる気”に及ぼす影響
3. 学会等名 第126回 日本解剖学会総会・全国学術集会、第98回 日本生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 遠藤のぞみ，杣山奈実，小森崇史，西真弓
2. 発表標題 マウス反復社会的敗北ストレスが報酬獲得における“やる気”に及ぼす影響
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 遠藤のぞみ，牧之段学，西真弓
2. 発表標題 BTBR自閉症モデルマウスの発達期コルチコステロン濃度の検討
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会
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
--	---------------------------	-----------------------	----

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