

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：32689

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2019

課題番号：18H06092・19K21214

研究課題名（和文）新規マウス行動課題に基づく個体識別の神経メカニズムの解明

研究課題名（英文）Elucidation of neural mechanism of the individual recognition based on a new behavioral task of mice

研究代表者

藤原 昌也（FUJIWARA, Masaya）

早稲田大学・重点領域研究機構・次席研究員（研究院講師）

研究者番号：60823705

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,000,000円

研究成果の概要（和文）：ヒトにおいて相手が誰で、どんな役割なのかを判断する他個体識別は、他人との関係を作ること、つまり社会性に重要である。マウスも新奇個体と既知個体の識別は可能だが、ヒトのように既知個体の中で特定の個体を識別し、個々の役割を認識できるかは不明である。本研究では、相手個体の役割が変化する行動課題を用いてヒトが行っているような相手の役割を瞬時に判断し、関係性を踏まえての個体識別をマウスが実現しているのかどうかを明らかにし、他者認識の脳内メカニズム解明に貢献する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

社会性の障害やコミュニケーションの問題を主症状とする自閉スペクトラム症（ASD）の治療薬として、社会性に影響を与える化合物の臨床試験が進められている。しかし作用機序に不明な点が多く、動物実験では薬効検証のための定量的行動表現型評価技術が不十分なこともあり、創薬の壁となっている。我々の行動課題はマウスの個体識別能力を定量評価できる新たな評価技術であり、社会性脳機能を解明するだけでなく、創薬に資する定量評価技術を提示できると期待できる。

研究成果の概要（英文）：Mice are known to be able to identify individuals like human, but humans can easily identify other individuals who they are and recognize what role they are, and this individual recognition ability is the basic function to build a relationship with other individuals. It is unknown whether mice can recognize its role like human. We clarify whether mice can identify individual based on relationships by instantaneously determining the role of other individuals like human using behavioral task in which the role of the other individual changes. This contributes to the elucidation of the mechanism of brain recognition of others.

研究分野：神経行動学

キーワード：個体識別 IntelliCage MAPS

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

相手が誰で、自身にとってどんな役割なのかを判断する他個体識別は、社会的生物であるヒトにとって根本的かつ極めて重要な機能である。他個体識別では、視覚など感覚情報を手がかりとしたボトムアップ信号と、相手との関係性の記憶をもとにしたトップダウン信号を用いていると考えられる。奥山らは、特定の個体に対して特定の神経細胞集団が反応するという、記憶痕跡(エンGRAM)細胞が腹側海馬 CA1 領域に存在することを発見し、ヒトでみられるような社会性記憶細胞がマウスにも存在することを明らかにした (Okuyama et al., Science 353:1536-1541, 2016)。ただし、このマウスのエンGRAMが、単に感覚情報つまり「見た目の違い」によって形成されるのか、相手との関係性をもとにして形成されるのかは明らかになっていない。また社会性の障害やコミュニケーションの問題を主症状とする自閉スペクトラム症(いわゆる自閉症(ASD))は、世界的に年々増加していることが報告されているが、根本的な治療薬は開発されていない。近年、オキシトシン製剤の臨床試験が進められ効果が示されつつあるが、薬効を示さない当事者も多くいること、そのオキシトシンの作用機序に不明な点が多くまた動物実験では薬効検証のための定量的評価技術が不十分なこともあり、創薬の壁となっている。

2. 研究の目的

本研究はマウスが相手の役割を理解し、それを他個体識別に利用する能力があるのか、そしてその際にエンGRAM細胞はどのように変化するのかについて調べることを目的とした。我々が開発した集団生活するマウスの個体識別と位置情報の取得を自動で行う解析ソフトウェア Multiple Animal Positioning System (MAPS) (Communications Biology, 2018) を用いて個体識別に関する解析をする。またマウスを対象とした個体識別の新たな評価技術を開発し、神経活動とあわせて定量評価することで、社会性脳機能を解明する定量評価技術を提示することを旨とした。

3. 研究の方法

(1) MAPS を用いてオキシトシンを投与したマウスが寄り添い行動(ハドリング)をするまでの時間を解析した。ハドリングは他者との距離が近い、つまり社会的近接性が高まっている状態であり、オキシトシン投与により個体識別や役割を理解する能力に影響があれば、社会的近接性が変化しハドリングにも影響を与えられと考えられる。MAPS は赤外線を反射する ID ゼッケンの ID をパターン識別することで個体識別と位置情報を取得するので、オキシトシンを投与し ID ゼッケンを背負わせたマウス 4 体をオープンフィールドに滞在させ、ハドリングまでの時間を測定した。

(2) 集団型全自動行動解析システム IntelliCage を用いることで、相手個体の役割が変化する行動課題を開発した。装置内の 4 ヶ所の水飲み場を用い、被験マウスを最大 16 匹のマウスと同居させ、任意に設定された 1 個体 (Target) が選んだ水飲み場でのみ被験マウスは水が飲めるという課題である(全自動装置を用い、一試行 2 秒以下にすることで 1 日あたり数百試行を行うことができる)。各被験マウスは同じケージで生活する他個体の中から Target を識別し、追従、すなわちフォロー行動をすることが必要となっている。

マウスの個体識別能力を評価する新たな行動課題の開発

マウスを IntelliCage で集団飼育し行動課題を行った。被験マウスとその Target から成るペア 2 組 (計 4 匹) を 1 つの IntelliCage で飼育し、フォロー行動を測定した。その後 Target を 2 組の間で入れ替えフォロー行動ができるか調べた。

明期と暗期で他個体識別にどのような差異が現れるか

1 ケージあたり 16 匹の集団飼育環境下でマウスが他個体を識別できるか否か、そしてその識別能力の定量化と評価方法を検討した。さらにケージ内の 16 匹を 1 群 8 匹ずつの 2 群に分け、明期と暗期でそれぞれ課題を行わせることで明期と暗期で個体識別にどのような差異が現れるかを調べた。また各群内で Target を入れ替えフォロー行動ができるか調べた。

4. 研究成果

(1) 対象群と比較してオキシトシンを投与されたマウスはハドリングまでの時間に変化が生じたが、オキシトシン濃度依存的な変化は見られなかった。今後はオキシトシンが個体識別に特に影響を与える濃度を見つける必要がある。またオキシトシンが個体識別能力を高めるのであれば、オキシトシンを投与された個体は相手個体の記憶をより強く保持している可能性が考えられる。今後はオキシトシン投与マウスを相手個体と一度対面させ、時間をおいて再会した際のハドリングまでの時間を測定することでオキシトシンの社会性記憶への影響を調べることを検討している。

(2)

マウスの個体識別能力を評価する新たな行動課題の開発

初日には被験マウスは Target へのフォロー行動をあまり示さなかったが、日数が経つにつれて

フォロー行動の回数は上昇していった。また同ケージ内での Target の入替え後も自身の Target を追従できるようになった。

明期と暗期で他個体識別にどのような差異が現れるか
両群共に選択的に Target を識別し追従できるようになったが、暗期群は明期群よりも Target の識別に日数を要した。群内で Target を入れ替えたところ、試験開始直後は以前の Target 個体への追従が見られたが、その後新たな Target を選択的に識別し追従できるようになった。明期、暗期共にマウスは 1 個体を認識できるが、暗期では明期に比べ識別の精度が落ちることが示唆された。

本課題によりマウスの個体識別能力を定量化することが可能になった。しかし行動課題の学習の順序として、群内の全個体をまず識別してからそのうち 1 個体を Target と認知したのか、あるいは Target である 1 個体を他個体の中から特定したのか、行動を評価するだけではわからない。本課題の学習機序をより詳細に調べるため、ニューロイメージング技術などを用いた分子神経的観察が求められる。本行動課題と分子神経学の関連が明らかとなれば、マウスの社会行動の神経メカニズムを解明していく上でより強力なツールとなると期待できる。今後はオキシトシン等の社会性記憶に関与する物質の投与や、ASD モデルマウスを用いて評価を行ってゆきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 藤原昌也 齋藤直哉 亀池彩乃 牧野友祐 遠藤俊裕 掛山正心
2. 発表標題 集団飼育環境におけるマウスの個体識別能力を定量化する新規行動課題の開発
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会 (NEURO2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 亀池彩乃、齋藤直哉、牧野友祐、遠藤俊裕、藤原昌也、掛山正心
2. 発表標題 マウスの他個体識別・認識能力を定量化する新規行動課題
3. 学会等名 日本行動神経内分泌研究会（第29回JSBN）
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