

令和 3 年 6 月 20 日現在

機関番号：32701

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2020

課題番号：19K22373

研究課題名（和文）真の社会性評価システムの開発と中枢薬効評価

研究課題名（英文）Development of a true social evaluation system and central drug efficacy evaluation

研究代表者

菊水 健史（Kikusui, Takefumi）

麻布大学・獣医学部・教授

研究者番号：90302596

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：社会集団において、個体は各々の個体間のやり取りを基にした個体間関係性を群れ全体に発展させ、集団における役割を獲得する。集団を経験することで、社会性の多様性創発、さらにはそこにおける閉症モデルマウスの表現型がどのように形成されるのかを調べた。4個体のマウスを同一空間内で、4週間の群れ飼育を行い、位置情報、親和行動や敵対行動などの行動の解析に加え、集団行動の経験による物体認知記憶、場所認知記憶、個体認知記憶などを評価した。その結果、集団経験によって成体期の行動が変化し、空間認知能力と社会認知能力が向上することが明らかとなった。一方、自閉症モデルマウスでは、社会認知能力の変化は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

うつ病は成人の15名に1人が罹患している現代社会の抱える重大な問題である。現在、うつ病、引きこもり、自殺による経済的損失は年間3兆円を超え（厚生労働省）、この10年以上、悪化の一途をたどっている。特にその要因の多くは対人関係における不適合にある。また自閉症スペクトラム障害を代表とする発達障害の罹患率も増加の一途をたどり、国家をあげた対応が望まれている。今回、マウスモデルを用いて、複雑な社会性における認知機能の変化を見出した。これらのモデルを用いて、神経科学的因果関係の追求、さらには薬物による治療効果などの評価が可能となり、将来的には前臨床試験の一部として利用可能であることが示された。

研究成果の概要（英文）：In a social group, each individual has a process to develop inter-individual relationships based on interactions and to acquire a role in the group. The purpose of this study was to clarify the emergence of social diversity and the formation of the phenotype of the autism model mouse by experiencing a group housing. Four individuals of mice were reared in a group for 4 weeks in the same space. We conducted an analysis of their location information and behaviors such as affiliation and agonistic behaviors, as well as a battery of behavioral tests such as object recognition, place recognition, and social recognition after the experience of group behavior. As a result, it was found that the accumulation of daily exercise by spatial enrichment changed the behavioral phenotype in the adult stage and improved spatial cognitive ability and social cognitive ability. On the other hand, no change in social cognitive ability was observed in the autism model mice.

研究分野：動物行動学

キーワード：マウス 集団 認知機能 自閉症モデルマウス

## 1. 研究開始当初の背景

うつ病は成人の15名に1人が罹患している現代社会の抱える重大な問題である。現在、うつ病、引きこもり、自殺による経済的損失は年間3兆円を超え(厚生労働省)、この10年以上、悪化の一途をたどっている。特にその要因の多くは対人関係における不適合にある。また自閉症スペクトラム障害を代表とする発達障害の罹患率も増加の一途をたどり、国家をあげた対応が望まれている。確立された早期診断法、更に治療法がない現状では多くが後手に回っていると言わざるを得ない。治療法の一つは中枢をターゲットとした薬剤治療であるが、その効果は限局的である。薬剤開発では、長くに適切な動物モデルの欠如が障害となっていた。例えば遺伝子改変マウスや発達期ストレス負荷などが試みられ、一定の成果を出しているものの、マウスを用いた社会性を適切に評価する行動評価系が存在しないことがその理由である。では改めて問う、「社会性」とは何であろうか。動物における社会(群れ)とは、2個体間の関係に留まらず、複数の個体が複雑な関係性を構築し、一定の範囲内で共存するものを言う。この社会集団において、個体は各々の個体間のやり取りを基にした個体間関係性を群れ全体に発展させ、集団における役割を獲得するプロセスを有することになる。これまで動物の社会性に関わる神経機能研究は、その殆どが2個体間の関係に留まり、複数の個体が複雑に関係性を維持する機構を明らかにしたものはない。

## 2. 研究の目的

複数個体が共存する環境下において適切な行動を発現するための真の「社会性」に関わる中枢機能のメカニズム研究は、複雑な社会性を司る分子と神経回路の解明のみならず、社会性に障害を有する疾患の原因究明、更には最も適切な薬剤評価系として社会性疾患の治療法確立につながる。集団を経験することで、社会性の多様性創発、さらにはそこにおける自閉症モデルマウスの表現型がどのように形成されるのかを明らかにすることを目的とした。4個体のマウスを同一空間内で、4週間にも及ぶ群れ飼育を行い、その位置情報、親和行動や敵対行動などの行動の解析に加え、集団行動の経験による物体認知記憶、場所認知記憶、個体認知記憶、不安行動、ストレス適応性、自発運動量、睡眠覚醒リズム、多動、衝動性など、これまでの薬効評価で実施されてきた行動テストバッテリーを実施し、1)マウスの複雑な社会環境における新たな網羅的行動テスト手法の確立と、2)確立した手法を用いた自閉症モデルマウスを用いた行動評価、を目指す。

## 3. 研究の方法

本課題で革新的研究手法の中心となるものは、世界で唯一の複数個体における社会行動解析システムである。このシステムは上部からの3Dセンサによるマウスの姿勢把握と位置を測定しつつ、RFIDチップにより、複数個体が交差しても適切にIDを再認識し、個体を見間違えず追跡し、行動解析するシステムである(図1)。

1) 自閉症モデルマウスの作出: 妊娠中の母マウス(C57BL/6系統)にバルプロ酸(VPA)を経口投与し、胎生期にVPAに暴露された環境要因のASDモデルマウス(VPAマウス)を用いた。VPAマウスにおいては、成体海馬でのニューロン新生の低下とそれに起因する学習機能の異常が報告されている。さらに、これらの異常は離乳後から身体運動を経験することで正常化することも示されている。これら先行研究より、日常の運動の積み重ねによって、成体期の行動表現型も変化する可能性が考えられた。

2) 成体VPAマウスの空間エンリッチメント経験による認知能力の変化: VPA投与マウスが成長した後、50cm四方に高さ25cmの登



図1 複雑な社会性評価実験装置(A)。4匹のマウスが長期にわたり、同一空間で生活をするが、その間の個体位置がリアルタイムで記録される(B)。

り棒を 120 本立てたセミナチュラル環境化 (図 1) で 1 週間生活させることで、標準的なマウスケージ内よりも運動量を増加させた。空間エンリッチメント時の 1 週間の行動は自動行動分析システム Live mouse tracker (LMT) を用いて追跡した。

3) 物体認知、社会認知、強制水泳テストなどの行動バッテリーテスト：この空間エンリッチメント経験の前後で、場所物体認知テスト・スリーチャンバーテスト・強制水泳テストに供し、それぞれからわかる空間認知能力・社会認知能力・ストレス負荷時の対処行動の変化を、通常の C57BL/6 マウス (WT マウス) の場合と比較した。また、これまで胎生期 VPA 曝露モデル動物の表現型の異常はオスにおいて特に頑健に示されていることから、行動表現型の性差についても検討した。

#### 4. 研究成果

オスの VPA マウスではエンリッチメントの経験により空間認知能力が向上したが、社会認知能力は向上しなかった。一方、オスの WT マウスではエンリッチメントにより空間認知能力と社会認知能力が共に上昇した。またメスでは VPA マウスおよび WT マウス共にエンリッチメントによる空間認知能力の向上が見られなかった。これらのことから、オスでは胎生期 VPA 曝露によって社会認知能力の可塑性に関わる神経回路形成が阻害されたことが考えられた。また空間認知能力の可塑性に性差があることも示唆された。

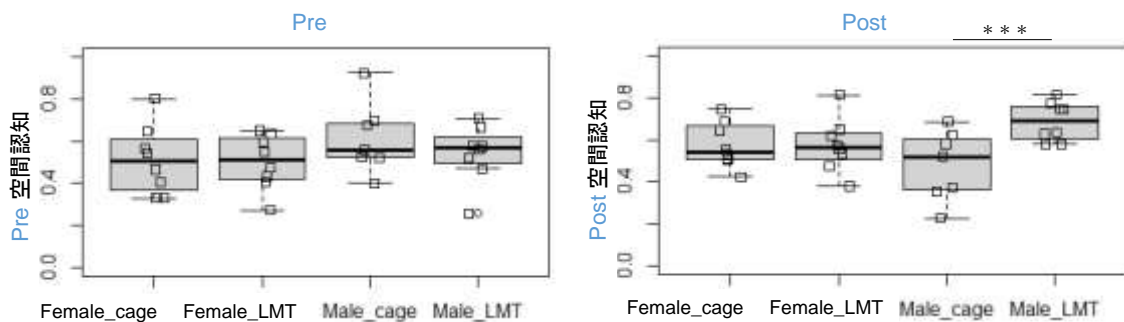


図 2：空間認知実験の結果。Pre では要因の主効果も交互作用も見られなかった。Post では成体期環境の主効果が見られたが、雌雄×成体期環境の有意な交互作用に限定された。VPA オスも MC オスも LMT 経験後に空間認知能力が向上した。

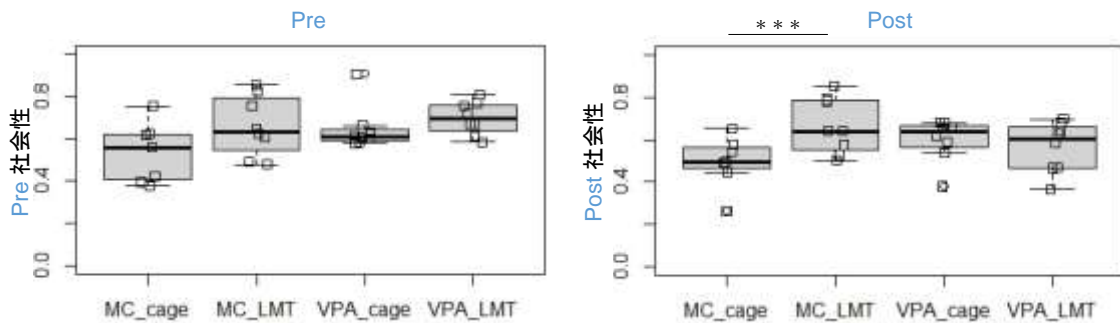


図 3：社会認知実験の結果。Pre では要因の主効果も交互作用も見られなかった。Post ではいずれの要因の主効果も見られなかったが、胎生期×成体期環境の有意な交互作用が見られた。このことから、対照マウスは LMT を経験すると、ケージ群よりも社会性が高かった。対照マウスに比べ、VPA マウスは LMT 経験の社会性への効果は見られなかった。

ストレス負荷時の対処行動をみる強制水泳時の不動時間は、VPA マウスの方が WT マウスよりも長く、VPA マウスは定型とは異なる行動表現型を示したが、エンリッチメントの経験はこのことに影響しなかった。雌雄の比較では、不動時間はオスがメスよりも長かった。同様の性差は、空間エンリッチメント生活中の LMT での行動解析でも認められ、VPA マウスおよび WT マウスのどちらにおいてもオスはメスよりも壁際に滞在しがちであった。これらの結果から、VPA マウスでも空間エンリッチメントによる日常の運動の積み重ねによって成体期の行動表現型が変化し、空間認知能力が向上することが明らかとなった。しかし、この効果はオスでのみ認められたため、運動による VPA の成体期表現型可塑性は、性差の影響を受けていることが示唆された。

本研究からは、出生後の環境条件に応じた ASD の行動表現型の可塑性は、社会認知能力よりも

空間認知能力を介したもので高いことも示唆された。空間認知能力は状況に応じた行動調整に不可欠な要素であるため、空間認知能力の向上は適応的と考えられる。また、本研究の VPA マウスでは、空間認知能力の可塑的变化とストレス負荷時の対処行動に性差が見られた。今後は遺伝要因と胎生期環境要因に雌雄の性の要素も加えた上で、因子ごとの細分化した ASD 表現型追跡が行われ、ヒト ASD に伏在する個別ニーズに対応することが重要であると考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

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 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 Sakamoto Takashi, Ishio Yukino, Ishida Yuiko, Mogi Kazutaka, Kikusui Takefumi	4. 巻 14
2. 論文標題 Low maternal care enhances the skin barrier resistance of offspring in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0219674
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0219674	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 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 1-18
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 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 Kamimura Itsuka, Watarai Akiyuki, Takamura Takuma, Takeo Atsushi, Miura Kyoko, Morita Hidetoshi, Mogi Kazutaka, Kikusui Takefumi	4. 巻 61
2. 論文標題 Gonadal steroid hormone secretion during the juvenile period depends on host-specific microbiota and contributes to the development of odor preference	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Developmental Psychobiology	6. 最初と最後の頁 670 ~ 678
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/dev.21827	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 Kanimura Itsuka, Kaneko Ryou, Morita Hidetoshi, Mogi Kazutaka, Kikusui Takefumi	4. 巻 in press
2. 論文標題 Microbial colonization history modulates anxiety-like and complex social behavior in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2020.01.001	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 -

[学会発表] 計11件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Takefumi Kikusui, Kaori Murata, Toshihiro Imada, Kai Jin, Kazutaka Mogi, Miho Nagasawa, Shigeru Nakamura, Kazuo Tsubota
2. 発表標題 Oxytocin modulates emotional tear
3. 学会等名 Neuro2019 日本神経科学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菊水健史
2. 発表標題 オキシトシンによる情動性の涙の制御
3. 学会等名 第92回日本生化学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菊水健史
2. 発表標題 イヌとヒトの共生の歴史
3. 学会等名 FASAVATOKYO 2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菊水健史
2. 発表標題 動物の感覚
3. 学会等名 自治医科大学「実験動物慰霊の会」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菊水健史
2. 発表標題 ヒトとイヌの関係とその効果
3. 学会等名 第8回「ペットとの共生推進協議会シンポジウム」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菊水健史
2. 発表標題 ヒトとイヌ・共生と互恵的關係」- 家族をつなぐホルモンの効果 -
3. 学会等名 2019年群馬県高崎市市民講座(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菊水健史
2. 発表標題 動物の多様な感覚と行動
3. 学会等名 2019年筑波実験動物研究会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菊水健史
2. 発表標題 社会内分泌学
3. 学会等名 第1271回東京大学生物科学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菊水健史
2. 発表標題 動物学からみた「目」のもつ社会機能
3. 学会等名 View2019学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菊水健史
2. 発表標題 母子間関係性の内分泌制御
3. 学会等名 2019「薬物・精神・行動の会」特別講演（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菊水健史
2. 発表標題 哺乳類の性
3. 学会等名 新学術領域研究「性スペクトラム」アウトリーチ講座（招待講演）
4. 発表年 2019年



〔図書〕 計1件

1. 著者名 菊水 健史、市川 眞澄	4. 発行年 2019年
2. 出版社 共立出版	5. 総ページ数 162
3. 書名 社会の起源	

〔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	野元 謙作  (Nomoto Kensaku)  (30786976)	麻布大学・獣医学部・特任助教   (32701)	
研究 分担者	茂木 一孝  (Mogi Kazutaka)  (50347308)	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
---------	---------