

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06535

研究課題名(和文) セロトニンが調節する鳥類ヒナ社会行動の基盤となる神経回路の解明

研究課題名(英文) the neural basis underlying the social behavior of chicks regulated by serotonin

研究代表者

山口 真二 (Yamaguchi, Shinji)

帝京大学・薬学部・教授

研究者番号：60398740

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)：ニワトリ脳幹でセロトニン受容体サブタイプの発現解析を行った。哺乳類では、セロトニンは背側縫線核(DR)および正中縫線核(MR)を含む中枢神経系のセロトニン作動性ニューロンは、脳幹に空間的にクラスターとして存在し、前脳および中脳全体を上行性に神経支配する。そして、多くの精神状態の調節と中枢神経系の感情の処理に重要な役割を果たす。ニワトリの脳幹縫線核セロトニンニューロンで、セロトニン受容体サブタイプの発現パターンが異なることを示した。このことは、ニワトリの脳幹におけるDRおよびMRのセロトニン神経の間にheterogeneityが存在することを示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

セロトニンは、脊椎動物と無脊椎動物の種を超えて保存された神経伝達物質である。哺乳類では、セロトニンは本能、情動、認知機能など様々な機能に関与し、特に、社会環境からの刺激による社会行動を調節する。しかし、哺乳類の社会行動の基盤を成す神経機構はよく分かっておらず、自閉症スペクトラム障害などの疾患で、社会性欠如に対する治療法の合理的開発が制限されているのが現状である。鳥類ではセロトニン受容体の複数のサブタイプが存在するが、社会行動に関与するサブタイプは分かっていなかった。本研究により、セロトニン受容体のサブタイプに注目し、鳥類の社会行動の基盤となる神経回路を知る手がかりが得られる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In mammals, Serotonin (5-HT) plays an important role in the regulation of many mental states and the processing of emotion. Serotonergic neurons in the central nervous system, including the dorsal raphe (DR) and median raphe (MR) nuclei, are spatially clustered in the brainstem and provide ascending innervation to the entire forebrain and midbrain. Serotonergic neurons have different cellular characteristics, developmental origin, connectivity, physiology, and related behavioral functions. However, correspondence between the raphe nuclei of birds and mammals is poorly understood. We showed that the expression pattern of 5-HT receptors in the serotonin neurons of chick DR and MR may vary, suggesting heterogeneity among and within the serotonin neurons of the DR and MR in the chick brainstem. Our findings will facilitate a good understanding of the correspondence between bird and mammalian raphes.

研究分野：神経科学

キーワード：セロトニン受容体

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

セロトニンは、脊椎動物と無脊椎動物の種を超えて保存されている神経伝達物質である。哺乳類では、セロトニンは本能、情動、認知機能など様々な機能に関与し、特に、社会環境からの刺激による社会行動を調節する。しかし、哺乳類の社会行動の基盤を成す神経機構についてはよく分かっておらず、自閉症スペクトラム障害などの疾患で、社会性欠如に対する治療法の合理的開発が制限されているのが現状である。そこで、社会行動を調節する神経基盤を理解するには、哺乳類以外の動物で社会行動を調節する神経回路を解明することが重要ではないかと考えた。生まれたばかりの鳥類ヒナは、早期の社会行動を調節する神経基盤を理解するためのすぐれたモデル動物である。鳥類では、セロトニン受容体には複数のサブタイプが存在し、脳領域の担う機能に応じて、サブタイプの分布が異なることが知られるが、社会行動に関与するセロトニン受容体サブタイプはよくわかっていなかった。近年、申請者は、哺乳類セロトニン受容体のニワトリオルソログ遺伝子の6つのサブタイプについて発現をニワトリ大脳で解析したところ、*5-HTR2C* および *5-HTR4* が *nucleus taeniae of the amygdala (TnA)* に選択的に発現することを見出した。TnA は、哺乳類の社会行動の調節に関わる *medial amygdala* の相同脳領域だと考えられている。これらのことは、TnA でのセロトニン作動性調節が、鳥の社会行動の調節に重要な役割を果たすことを示唆している。

2. 研究の目的

哺乳類セロトニン受容体のニワトリオルソログ遺伝子の13個のサブタイプの発現を網羅的に解析し、鳥の社会行動を調節するセロトニン受容体を介した神経回路の一端を理解する。

3. 研究の方法

哺乳類セロトニン受容体のニワトリオルソログ遺伝子の13個のサブタイプ *5-HTR1A*, *5-HTR1B*, *5-HTR1D*, *5-HTR1E*, *5-HTR1F*, *5-HTR2A*, *5-HTR2B*, *5-HTR2C*, *5-HTR3A*, *5-HTR4*, *5-HTR5A*, and *5-HTR7* について *in situ hybridization* による発現解析を行う。

4. 研究成果

ニワトリ脳幹でセロトニン受容体サブタイプの発現解析を行った。哺乳類では、セロトニンは背側縫線核 (DR) および正中縫線核 (MR) を含む中枢神経系のセロトニン作動性ニューロンは、脳幹に空間的にクラスターとして存在し、前脳および中脳全体を上行性に神経支配する。そして、多くの精神状態の調節と中枢神経系の感情の処理に重要な役割を果たす。本年度において、ニワトリの脳幹縫線核セロトニンニューロンで、セロトニン受容体サブタイプの発現パターンが異なることを示した。このことは、ニワトリの脳幹における DR および MR のセロトニン神経の間に *heterogeneity* が存在することを示唆している。このような *heterogeneity* が脳幹で中枢神経系の処理に重要な役割をニワトリでも果たしていると考えられた。

神経調節システムであるドーパミン作動性システムのセロトニン作動系による調節の理解を

深めるために、ニワトリの脳幹でドーパミン作動性ニューロン関連遺伝子の発現解析を行った。哺乳類では、セロトニンは背側縫線核および正中縫線核を含む中枢神経系のセロトニン作動性ニューロンは、脳幹に空間的にクラスターとして存在し、前脳および中脳全体を上行性に神経支配する。そして、多くの精神状態の調節と中枢神経系の感情の処理に重要な役割を果たす。鳥類では、中脳のドーパミン作動性ニューロンが哺乳類と相同クラスターの位置に存在することが以前の研究で明らかになっている。しかし、鳥におけるドーパミン作動性ニューロンの詳細な分布と、セロトニン作動性システムとドーパミン作動性システム間のクロストークはほとんど理解されていない。本研究では、5-HTR1A および 5-HTR1B が中脳のドーパミン作動性核で発現していることを示し、ニワトリではこれらの受容体を介したドーパミン作動性系のセロトニン作動性調節が示唆された。これらの発見は、鳥のドーパミン作動性システムとセロトニン作動性システム間の相互作用を分子レベルで理解するのに役立つと考えられた。

ニワトリ大脳で解析したところ、5-HTR1B、5-HTR1D、5-HTR1E は、海馬の異なるサブ領域に特徴的な発現パターンを示すことを発見した。哺乳類の海馬では、背腹軸に沿ってセロトニン受容体サブタイプにより異なる勾配を持って発現しており、空間認知と社会行動には異なるサブタイプが関与することが示唆されている。これらサブタイプについて、矢状断の切片を用いて、より詳細に海馬全体に渡って発現領域を特定することで、鳥類の海馬でも、社会行動に関連したセロトニン受容体サブタイプが前後軸に沿った発現の勾配を示す可能性が考えられる。本解析により、鳥類の海馬でセロトニンにより調節される社会行動に関する脳領域を知る手がかりが得られると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Toshiyuki Fujita, Naoya Aoki, Chihiro Mori, Shouta Serizawa, Fumiko Kihara-Negishi, Koichi J. Homma, Shinji Yamaguchi	4. 巻 13
2. 論文標題 Dopaminergic nuclei in the chick midbrain express serotonin receptor subfamily genes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 1030621-1030636
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fphys.2022.1030621	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 Shouta Serizawa, Naoya Aoki, Chihiro Mori, Toshiyuki Fujita, Shinji Yamaguchi, Toshiya Matsushima, Koichi J Homma	4. 巻 14
2. 論文標題 Temporal hampering of thyroid hormone synthesis just before hatching impeded the filial imprinting in domestic chicks.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 1084816-1084816
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fphys.2023.1084816	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 Fumiko Kihara-Negishi, Naoki Ohkura, Yuka Takahashi, Toshiyuki Fujita, Yasuhiro Nakamura, Keiji Maruyama, Tetsuta Oshitari, Shinji Yamaguchi	4. 巻 45
2. 論文標題 Nobiletin and 3 -Demethyl Nobiletin Activate Brown Adipocytes upon -Adrenergic Stimulation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 528-533
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b21-00988	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 Toshiyuki Fujita, Naoya Aoki, Chihiro Mori, Eiko Fujita, Toshiya Matsushima, Koichi J. Homma, Shinji Yamaguchi	4. 巻 13
2. 論文標題 Chick Hippocampal Formation Displays Subdivision- and Layer-Selective Expression Patterns of Serotonin Receptor Subfamily Genes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 882633
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fphys.2022.882633	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 Toshiyuki Fujita, Naoya Aoki, Chihiro Mori, Eiko Fujita, Toshiya Matsushima, Koichi J. Homma, Shinji Yamaguchi	4. 巻 12
2. 論文標題 Serotonergic Neurons in the Chick Brainstem Express Various Serotonin Receptor Subfamily Genes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 815997
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2021.815997	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 Naoya Aoki, Chihiro Mori, Toshiyuki Fujita, Shouta Serizawa, Shinji Yamaguchi, Toshiya Matsushima, Koichi J. Homma	4. 巻 13
2. 論文標題 Imprintability of Newly Hatched Domestic Chicks on an Artificial Object: A Novel High Time-Resolution Apparatus Based on a Running Disc	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 822638
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2022.822638	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 Chihiro Mori, Naoya Aoki, Toshiyuki Fujita, Shinji Yamaguchi, Toshiya Matsushima, Koichi J. Homma	4. 巻 420
2. 論文標題 Gene expression profiles of the muscarinic acetylcholine receptors in brain regions relating to filial imprinting of newly-hatched domestic chicks	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Behavioural Brain Research	6. 最初と最後の頁 113708-113708
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbr.2021.113708	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2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Toshiyuki Fujita, Naoya Aoki, Chihiro Mori, Eiko Fujita, Toshiya Matsushima, Koichi Homma, Shinji Yamaguchi
2. 発表標題 Subdivision- and layer-selective expression of serotonin receptors in chick hippocampal formation
3. 学会等名 第55回日本発生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Toshiyuki Fujita, Naoya Aoki, Chihiro Mori, Koichi Homma, Shinji Yamaguchi
2. 発表標題 Serotonergic Neurons in the Chick Brainstem display Various Serotonin Receptor Subfamily Genes
3. 学会等名 第55回日本発生物学会
4. 発表年 2022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