

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 5 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23380055

研究課題名(和文) オキシトシン・オキシトシン受容体系が担う新たな生理機能の探求

研究課題名(英文) Study of novel physiological function by the system with oxytocin and its receptor.

研究代表者

西森 克彦(NISHIMORI, Katsuhiko)

東北大学・(連合)農学研究科(研究院)・教授

研究者番号：10164609

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,300,000円、(間接経費) 4,290,000円

研究成果の概要(和文)：脳内オキシトシン(OXT)と受容体は社会行動の制御機能を持ち、ヒト鼻腔投与OXTが社会性を高める事から自閉症への投与試験も開始された。本研究ではOXTR発現性神経の社会行動制御機構を解析した。まずOXTRによる5-HT分泌制御の役割を解析した。そして、社会識別時にMeAのOXTR発現神経の多くでc-Fos活性化を検出した。5-HT神経特異的OXTR遺伝子KOマウスを作製、当該神経の機能解析を行ったが社会記憶の障害は見出せなかった。体温調節に関わる淡蒼縫線核のOXTR発現性Glutamatergic神経を見出した。一方、OXTR発現性I型味細胞の解析を進め、その性質について新しい情報を得た。

研究成果の概要(英文)：Central oxytocin and its receptor Oxtor have a regulatory function to control social behaviors in mammals, including human. Also, application of oxytocin to Autism patients have been started and reports describing positive cure effects have been accumulated. In this study, we analyzed the mechanism controlling social behaviors by neurons expressing Oxtor in brain. First, by crossing floxed-type Oxtor KO mice with ePet-Cre mice, we generated mice having 5-HT neurons-specific deletion of Oxtor genes. This line didn't show any impairment in their social memory. In contrast, rescue experiment was carried out by injection of AAV-Cre viral vector to mice brains to induce MeA-specific deletion of Oxtor gene, and it revealed that Oxtor expressing in MeA were essential for social memory. In addition, we found that the glutamatergic neurons expressing Oxtor in rPa regulated body temperature. We forwarded study of type I taste cells expressing Oxtor, and obtained novel characteristics of these populations.

研究分野：農学

科研費の分科・細目：農芸化学・応用生物化学

キーワード：情報伝達 オキシトシン受容体 オキシトシン 社会行動 自閉症スペクトラム 母性行動 扁桃体内側核 セロトニン

1. 研究開始当初の背景

全長9アミノ酸のペプチドホルモン、オキシトシン(OXT)は分娩・射乳などの生殖に係わるホルモンとして知られる。OXTとGタンパク共役型受容体のOXT受容体(OXTR)からなるホルモン・受容体システムは分娩や射乳に必須の機能を持つとされていたが、研究代表者、西森により1996年に世界で初めてOXTの遺伝子KOマウスが作出され()、引き続き2005年には研究代表者は唯一のOXTR遺伝子のKOマウスを作出()、それらの解析結果からOXT/OXTR系(以下OXT系と省略)が乳汁射出には必須であるものの、その分娩には必須でない事を見出した。更に、脳内のOXT/OXTR系が母性行動や社会的認知行動など社会行動、或いは向社会行動と言う、同種他個体の利益を図る様な利他的行動の動制御機構に不可欠である事が明らかになりつつあった。一方、ヒトを対象とした実験心理学分野などで、鼻腔から投与されたOXTが信頼()や顔の表情の読み取り()などに影響を与え、また精神医学分野ではOXT系の異常が自閉症の原因である可能性()や、高機能自閉症患者を対象とした臨床試験で治療薬としてのOXTの効能が示唆され()、ヒトの社会行動・精神活動に於けるOXT系の重要性について広汎な分野で研究が進展し、強い関心が集まりつつあった。

OXT系は我々の遺伝子欠損マウス作製と解析研究が中心となって、ヒトを含む哺乳動物の社会的認知、母性行動、つがい行動などの高度な社会行動制御に必須の働きをしていることが認知され()、社会行動を制御する脳内神経回路に於けるOXT系の重要性は誰もが認めることと成った。本研究費の申請当時でもOXT/OXTR系が、ヒトの男女関係やヒト間の信頼醸成、動物の母性行動制御や子供の母親への愛着行動()、ペットとヒトとの心理的結びつきに重要な役割を果たす()など、社会行動制御因子であるOXT系の重要性への認識が拡大を続け、それは今日に至っても同様である。

出生100人に一人と言われる高頻度出現性の神経疾患、自閉症はその1部がOXT受容体(OXTR)の遺伝子異常と強い相関性を持つことが示唆され()、発症メカニズムに占めるOXT・受容体系の役割や、治療薬としてのOXT()に注目が集まっていた。

OXTとその受容体に関する研究について、我々はマウスを用い、その社会行動、中でも養育行動と社会的認知行動を制御する神経制御回路について、基礎生物学的側面から研究を進めてきた。この領域での研究成果は自閉症や鬱など関連神経疾患の理解と治療に直接結びつくもの時対されている。人文科学や心理学の領域に近い"心"の問題への、生物化学・分子生物学・分子生理学アプローチは医療・医薬開発領域での貢献はもとより、遺伝子改変による伴り動物の改良、新規の伴り動物開発など、新規の商品開発を含んだ新規の産業創成にも繋がる、重要な領域とかがえられた。

我々は申請の前年に、OXTRの脳内での正確な分布を明らかにするため、蛍光蛋白のVenus(EYFP)遺伝子をOXTR遺伝子にノックインしたOXTR-Venusマウスを作製した()。このマウスは脳に発現するOXTRを容易に検出で

きることから、OXT受容体(OXTR)が脳の扁桃体、海馬、嗅球、縫線核、分界条床核、視索前野などの脳内神経核でのOXTRの発現が明らかとなった。これらの領域は社会行動にとって重要な機能を担うが、我々はセロトニン(5-HT)ニューロンの局在する正中縫線核と背側縫線核にでの、脳内5-HTのOXTRを介したOXTによる投射制御濃度の制御薬(取り込み阻害剤)は、抗鬱・自閉症治療薬として汎用される。この5-HTの分泌制御に着目した()

また、フロリダ大 N.Chaudhari 博士との共同研究によって見出した我々舌味蕾のI型グリア様細胞で発現するOXTRが、味覚を介し我々の行動生理に影響を与えている可能性()にも着目した。

2. 研究の目的

(1)前述した研究の背景を基に、まずOXTによるセロトニン分泌制御の生理的意味を分子生理学・分子遺伝学的に明らかにしていく事を目指した。即ち母性行動や社会的認知能など様々な社会行動の制御が縫線核5-HTニューロンOXTRに発現するOXTRを介したOXTの働きによるのかを明らかにする為、OXTR(-/-)マウスでは、縫線核OXTR発現性の5-HTニューロンの異常が攻撃性上昇や母性行動低下、社会的認知能低下などをもたらすのか、を明らかにする事を研究目的とした。この為、我々の開発した部位特的なOXTR遺伝子欠損系と、部位特的なOXTRレスキュー系を駆使した行動生理的、薬理学的解析により、その解明を目指す事を目的とした。

また、多くの社会行動制御に重要な神経核に発現しているOXTRの機能解析を多くの国内、国際共同研究として進めていく。

(2)味覚細胞でのOXTR発現と母性行動、攻撃性、社会的認知、その他の社会行動との係わりをコンディショナル型OXTR KOマウスを利用することで明らかにし、情動制御機能食品の可能性を探る事を目的とした。

. Nishimori, K. et al., PNAS, 93, 11699 (1996)

. Takayanagi, Y. et al. PNAS, 102, 16096 (2005)

. Kosfeld, M. et al., Nature, 435, 673 (2005)

. Guastella, A.J., et al. Biol Psychiatry, 6, 3 (2008)

. Suma Jacob, S. et al., Neuroscience Lett. 417, 6 (2007)

. Andaria, E. et al., PNAS 107, 4389 (2010)

. Ferguson et al, Nature Genet, 25, 284 (2000)

. Nagasawa, M. et al., Hormone Behav., 55, 434 (2009)

. Yoshida, M., et al., J. Neurosci. 29, 2259 (2009)

. Sinclair, M. et al., PLoS One 5:e11980 (2010)

3. 研究の方法

我々が作製したOxtr-Venusマウスは、5-HTニューロンの集中する正中縫線核(MnR)と背側縫線核(DR)で、OXTRが高い頻度(30-50%)で5-HTニューロンに共発現し、OXTが5-HT分泌

のキーレギュレーターである可能性を強く示唆した。

(1) OXTによるセロトニン分泌制御の生理的意味を分子生理学・分子遺伝学的に明らかにする

社会識別誘発時のc-Fos活性測定

概略: オスマウスを卵巣切除メスマウスと90秒間対面させ、その刺激によって誘起されるc-Fosの発現のレベルがピークを迎える90分後に脳を摘出、抗GFP抗体と抗c-Fos抗体を用いた免疫組織化学法によって神経細胞の興奮についての解析を行った。

-1. 社会識別誘発の方法

すべての実験マウスは試験7~10日前に飼育ケージで個飼いにし、試験2日前に雌の臭いから隔離した。Oxtr(Venus/+)雄マウスをそれぞれ社会的に接触させた(EXPOSED)個体と社会的接触をさせない(UNEXPOSED)個体の2群に分け、初めにEXPOSED群のそれぞれのマウスケージに卵巣切除した雌マウスを90秒間共存させた。置いた。卵巣切除雌マウスを取り除いたあと、雄マウスをケージ内に1.5時間静置し、断頭後c-Fosの発現解析とVenusの検出に供した。UNEXPOSED群は卵巣切除雌マウスへは曝露しない。

-2. 脳の灌流固定、切片作成と免疫2重染色

被験マウスをAvertinで麻酔、灌流固定後、取り出した脳を4% paraformaldehyde、4にて一晩後固定した。30%蔗糖溶液に48時間浸漬しドライアイス中で凍結、-80 で保存した。この試料から厚さ30μm前後の凍結切片を調製、免疫染色に供した。

脳切片は内在性ペルオキシダーゼを失活させ、ブロッキングし、抗c-fos rabbit AB (Santa Cruz)を1:10000にて48時間反応させ、洗浄後、1:500希釈の二次抗体(Peroxidase goat rabbit IgG Ab, Vector)で、18-24時間反応させ、DAB 染色した。

Venusは、ブロッキング後、1:1000希釈 GFP rabbit Ab (MBA)と24時間反応、1:500希釈の二次抗体(Peroxidase -goat rabbit IgG Ab, Vector)で18-24時間反応、TAPM溶液を加えインキュベートし、検出した。

ePet-Creマウスとfx型OXTR遺伝子欠損(Oxtr(fx/fx))マウスの交配による、5-HTニューロン特異的OXTR KOマウスの社会行動測定

概略: 縫線核5-HTニューロンに特異的にCre酵素を発現するePet1-Cre TGマウスを導入し、Oxtr(fx/fx)マウスと掛け合わせ、セロトニンニューロン特異的オキシトシン受容体KOマウスを作製した。此のマウスの社会的認知行動を始めとする社会行動を解析し、OXTがOXTRを介して行う5-HT投射制御機能の意義を明らかにする事を狙って行った。

-1. ePet-Creマウスでのセロトニンニューロン特異的なCre活性の確認

米国Case Western Reserve UniversityのDr. Evan S. Denerisより、5-HTニューロンで特異的に発現するPet1遺伝子下流にCreを連結したものを導入したTGマウス、ePet1-Cre TGマウスを導入した。ePet1-Cre TGマウスとRosa26-STOP-Galマウスを交配し、その脳切片を調製、X-gal染色を行った。また、セロトニンの合成酵素であるtph1 (tryptophan hydroxylase 1)に対する抗体で同試料を免疫

染色し、Creの活性がtryptophan hydroxylase 1(+)ニューロンに一致する事を確認した。

-2. 背側縫線核・正中縫線核のセロトニンニューロン特異的オキシトシン受容体KOマウスの作成

ePet1-Cre TGマウスと、既に当研究室で作成されていたfloxed型OXTR KOマウス(Oxtr(fx/fx))とを掛け合わせ、5-HTニューロンでのみOXTR遺伝子を欠損したコンディショナル型マウスを作製した。

-3. 社会記憶の測定 (Social discrimination test)

以下の解析は動物棟において日中静かな環境下で行った。被行動解析マウスの遺伝子型はblindで行った。実験日にはまずマウスを新しいテストケージに移し45分間静置し、その後、卵巣切除マウスを5分間テストケージに導入し5分間のsocial interactionを行った。その後30分間のインターバル後、先ほどと同じ卵巣切除雌マウス(SAME)、又は新奇の卵巣切除雌マウス(NOVEL)を5分間テストケージに導入、social interactionを観察した。テストはすべてビデオカメラで撮影し、行動解析は撮影したビデオ映像を用いた。全てのテストで雄マウスが卵巣切除雌マウスの肛門生殖器や口の周り臭いを嗅いでいる時間を記録し、性行動をしている時間は除外した。

グルタミン酸作動性ニューロンに発現するオキシトシン受容体の体温調節能力の解析

オキシトシン受容体(OXTR)は、広範囲の組織で発現しているが、OXTR欠損マウスを用い、寒冷時の熱産生を制御する褐色脂肪細胞(BAT)の形態異常と体温調節能低下に関わる視床下部、及び縫線核のオキシトシン受容体発現性ニューロンの性質を解析した。

母性行動を誘発した野生型マウスとOXTR(-/-)マウスの母性行動関連神経核での神経活性化の比較と、OXTR Vectorによるレスキュー実験

野生型未経産マウスと同OXTR(-/-)雌マウスを仔マウスと共存させた場合、OXTR(-/-)雌マウスの外側中隔でのc-fos(+)細胞の減少を、同マウス視索前野での減少と比較した。また外側中隔にAAV-Oxtr-IRES-Venusベクターを注入感染させ、母性行動の回復の有無を解析した。

新規、神経種特異的、領域特異的遺伝子の導入活性化を可能とするベクターの開発

これまで我々はアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを用いて、オキシトシン受容体(OXTR)欠損マウスの脳領域特異的にOXTR発現を回復したマウスを作成し、特定領域におけるOXTR機能を明らかにしてきた。しかしこの方法では、本来発現しないニューロンにおいても異所的にOXTRが発現してしまうと考えられる。よ導入遺伝子の発現するニューロンの特異性を高めた形でのレスキュー系の開発を目標とし、神経タイプに依存して、新規導入遺伝子の発現を可能とする不可逆反転型アデノ随伴ウイルスベクターの開発を試みた。即ち、変異型LoxP 2列を相対する向きで並べ、間に被導入遺伝子(マウスオキシトシン受容体cDNA)をプロモーターと逆の向きで挿入し

た。このベクターで神経種特異的に発現するCreの活性に依存し、挿入遺伝子(マウスオキシトシン受容体cDNA)が不可逆的に向きを反転し、活性化する事を狙う。

OXTR.cDNA.HA-IRES-Creマウスの開発

脳内各神経核で社会行動や向社会行動を制御しているオキシトシン受容体発現性のニューロンを特定し、又その回路を解析する事を目指し、Cre依存性の逆位反転型アデノ随伴ウイルスベクターをオキシトシン受容体発現性ニューロンの解析に活用する為、OXTR.cDNA.HA-IRES-Creマウスの開発を進めた。

(2) 舌味蕾グリア様細胞で発現するOXTRの生理的機能解明

<方法> 舌味蕾グリア様細胞特異的にCreを発現するマウスの検索・導入と、fx型OXTR遺伝子欠損(Oxtr(fx/fx))マウスとの交配による、グリア特異的オキシトシン受容体欠損マウスの作成と解析

舌味蕾グリア様細胞で発現するOXTRの生理的機能を明らかにする為、グリア特異的OXTR KOマウスを作製し、舌によって感受されたOXTが、母性行動や攻撃行動、社会的認知行動など個体の固体の社会行動に与える影響と役割を明らかにする事を計画した。この為、グリア特異的にCreを発現するマウスの導入を検討した。

4. 研究成果

(1) OXTによるセロトニン分泌制御の生理的意味を分子生理学・分子遺伝学的に明らかにする

社会識別誘発時におけるOXTR発現ニューロンのc-Fos活性

社会識別誘発時にc-Fosの活性が増加したのはMeA、CoA、SS、Pir、DR、LS、MPOAであった。最も神経細胞が活性化していた領域はMeAであり20%以上のOXTR発現ニューロンでc-Fos活性が見られた。MnR、CA3に関しては誘発時と非誘発時の間でc-Fos活性に変化はなかった。(図1)

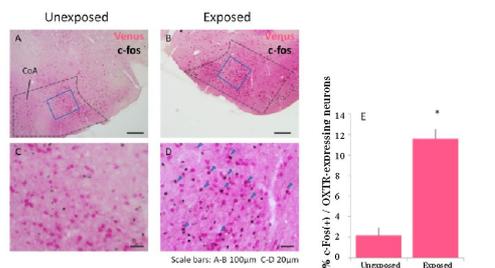


図1.社会的接触時のc-fos(+)/Venus(oxtr+)ニューロンの解析: cortical amygdalaでの例

ePet-Creマウスとfx型OXTR遺伝子欠損(Oxtr(fx/fx))マウスの交配による、5-HTニューロン特異的OXTR KOマウスの社会行動測定

X-gal染色と抗TPH抗体による2重免疫染色の結果、TPH発現細胞とX-gal陽性細胞の多くが共

局在していたことから、セロトニンニューロン特異的にCreが発現しその部位でCreが活性をもつことが確認できた。(図2)

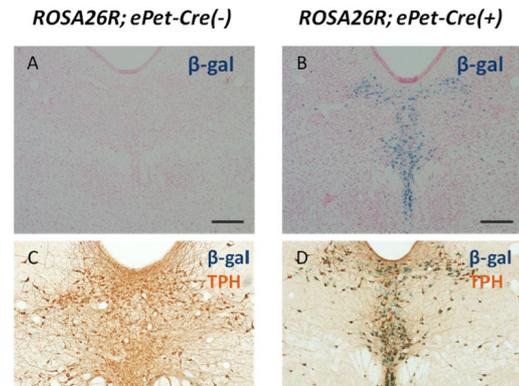


図2. ePet-CreマウスとRosa26-STOP-βGalマウスの交配マウス、脳の縫線核抗TPH抗体とX-Galによる2重免疫染色Cre活性とセロトニン合成マーカの共局在を確認した。

X-gal染色と抗TPH抗体による2重免疫染色の結果、TPH発現細胞とX-gal陽性細胞の多くが共局在していたことから、セロトニンニューロン特異的にCreが発現しその部位でCreが活性をもつことが確認できた。

Oxtr ePet-Cre KOオスマウスの社会識別能力は、セロトニンニューロン特異的OXTRノックアウトマウス(Oxtrfx/fx; ePet-Cre)をOxtrPet KOマウス、Oxtrfx/fxマウスをcontrolとする。Social discrimination testの結果、OxtrPet KOマウスはcontrolと同様に、同じ卵巣切除雌マウス(SAME)と比べて新規の卵巣切除雌マウス(NOVEL)への探索行動が長くなり、正常な社会識別能を示した。これは社会記憶にとって、RapheのOXTRが必ずしも必要では無い事を示しているものと考えられた。

グルタミン酸作動性ニューロンに発現するオキシトシン受容体の体温調節能力の解析

寒冷曝露時RPa(淡蒼縫線核)のOXTR活性化を見出し、OXTRと5-HT合成酵素のRPa領域同一ニューロンでの共局在を確認した。これより寒冷時にOXT OXTR 5-HTの経路での体温調節の存在が示唆された。またOXTR欠損マウスのRPa特異的にAAV-Oxtrベクターをインジェクションすることで、RPa特異的にOXTRの発現を回復させたマウスを作製した場合、このマウスの寒冷曝露で体温調節のレスキューが見られた。

Oxtr-Venusマウス脳切片標本(研究方法1-1に詳述)を用いた、各神経伝達物質マーカーに対する抗体と、抗GFP抗体を用いた2重免疫組織染色により、此の淡蒼縫線核に存在するオキシトシン受容体発現性ニューロンはSerotonergicではなくglutamatergicなニューロンである事が判明し、オキシトシン・受容体系は、少なくともセロトニン、GABA、Glutamateそしてドパミンと、様々な神経伝達物質の放出・投射の制御を行っている姿が浮き彫りとなってきた。(図3)

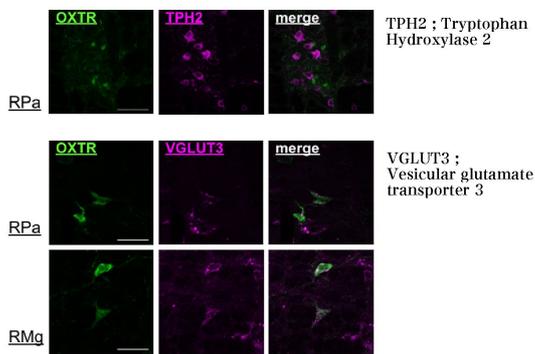


図3.体温調節能を持つrostral raphe pallidus (rRPa)、及び大縫線核(RMg)におけるOXTR発現ニューロンはVGLUT3が共局在した。

母性行動を誘発した野生型マウスとOXTR(-/-)マウスの母性行動関連神経核での神経活性化の比較と、OXTR Vectorによるレスキュー実験

雌マウスを仔マウスと共存させた場合、野生型未経産マウスよりもOXTR(-/-)雌マウスの外側中隔においてc-fos(+)細胞の検出頻度が減少した。(図4)

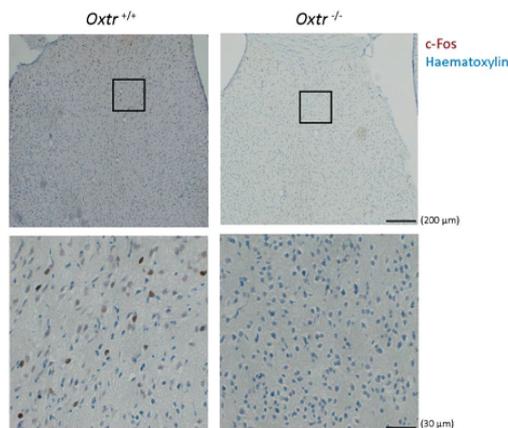


図4.雌Virginマウスに野生型仔マウスとの接触で母性行動を誘導したときに活性化する領域。野生型では外側中隔でニューロン活性化(c-fos)が起きるが、OXTR(-/-)マウスでは、この活性化が抑制される。

OXTR(-/-)雌マウスの外側中隔にAAV-Oxtr-IRES-Venus(アデノ随伴ウイルスにオキシトシン受容体cDNAを搭載したものを)を感染させた。感染後、妊娠させ分娩後の母性行動の回復を観察したところ、外側中隔にAAV-Oxtr-IRES-Venusを感染させた場合に母性行動が回復する事を見出した。この実験結果は、外側中隔で発現するオキシトシン受容体遺伝子が母性行動に重要な働きを持つ事を示唆していると考えられた。

新規、神経種特異的、領域特異的遺伝子の導入活性化を可能とするベクターの開発

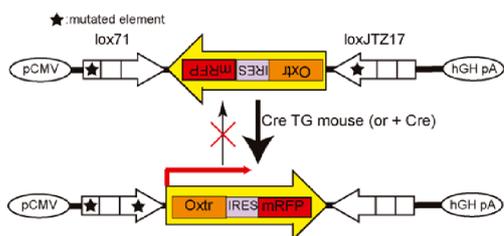


図5.逆位活性型AAVベクター変異型LoxPを用いて、対象遺伝子をプロモーターと逆向きにAAVに挿入する。感染細胞でCreが発現している場合のみ対象遺伝子を発現させる事が出来る。

我々が開発した新しいアデノ随伴ウイルスベクターは、これに挿入された遺伝子が変異型のLoxP配列に挟まれ発現する向きと逆向きに挿入されている(図5)。Cre酵素があると片方向性の挿入断片の逆位が起き、その挿入遺伝子が活性化(転写開始)する。この仕組みを用い、このベクターをePet-Creマウスの縫線核へ注入した。注入後、我々は縫線核のセロトニンニューロンで蛍光蛋白の発現を確認した。

OXTR.cDNA.HA-IRES-Creマウスの作成

OXTR.cDNA.HA-IRES-Creマウスの作成を確認した。此のマウスで、挿入したマウスオキシトシン受容体cDNAが発現している事は、OXTR(cDNA.HA-IRES-Cre/cDNA.HA-IRES-Cre)ホモ型マウスでも授乳(乳汁射出)が出来る事、母性行動測定に於いて、野生型とほぼ同じである事(現在も測定続行中)から、確認された。一方、IRES下流に挿入したCreの発現強度は必ずしも強くはなく、今後の改良を検討している。また、マウスOXTR cDNAに付加したHA(hemagglutinin)を標的とし、抗HA抗体を用いた、OXTRのsubcellular localizationの検出は、子宮筋層や心筋などでは成功したが、一方神経での検出には成功しておらず、その発現強度が極端に低いか、或いはニューロンでの局在が極めて偏っている可能性などを示唆しているものと考えている。

(2) 舌味蕾グリア様細胞で発現するOXTRの生理的機能解明

<結果>

グリア特異的Creマウスの分譲・取得が困難であり、グリア特異的なオキシトシン受容体遺伝子の欠損計画は、当該Creマウスの作成を行った後に実施する計画に変更した。現在、グリア細胞特異的Cre発現マウス作成を検討・実施中であるが、未だ完成に至っていない。

これまでの研究により、I型味細胞の1部の、刺激応答細胞にOxtr発現型と考えられる細胞が見出され、Oxtr発現型と考えられるI型味細胞には他味覚細胞と異なる特異的なGPCRおよびGタンパク遺伝子の発現が観察された。また、Oxtr発現型と考えられるI型味細胞、および、OXTR発現型ではないIII型味細胞味細胞の両方に特異的に発現するGPCRが見出された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計22件)

(以下、主要7件すべて査読有)

- (1) Guzmán, Y. F., Tronson, N. C., Jovasevic, V., Sato, K., Ivana Mesic, Guedea, A. L., Nishimori, K. and Radulovic, J., "Role of oxytocin receptors in modulation of fear by social memory." *Psychopharmacology*, 231; 2097-2105, 2014 DOI:10.1007/s00213-013-3356-6
- (2) Ksahara Y, Sato K, Takayanagi Y, Mizukami H, Ozawa K, Hidema S, So K-H, Kawada T, Inoue N, Ikeda I, Roh S-G, Itoi K, and Nishimori K, "Oxytocin Receptor in the Hypothalamus Is Sufficient to Rescue

Normal Thermoregulatory Function in Male Oxytocin Receptor Knockout Mice.", *Endocrinology*, 2013, 154; 4305-4315, DOI:10.1210/en.2012-2206

- (3) Guzmán, Y. F., Tronson, N. C., Jovasevic, V., Sato, K., Guedea, A. L., Mizukami, H., Nishimori, K., and Radulovic, J., "Fear-enhancing effects of septal oxytocin receptors." *Nat Neurosci*, 2013, 16; 1185-1187, DOI:10.1038/nn.3465
- (4) Sala, M., Braidà, D., Donzelli, A., Martucci, R., Busnelli, M., Bulgheroni, E., Rubino, T., Parolaro, D., Nishimori, K., and Chini, B., "Mice heterozygous for the oxytocin receptor gene (*Oxtr*(+/-)) show impaired social behaviour but not increased aggression or cognitive inflexibility: evidence of a selective haploinsufficiency gene effect." *Journal of Neuroendocrinology*, 2013, 25: 107-118 DOI:10.1111/j.1365-2826.2012.02385.x
- (5) Colaianni G, Sun L, Benedetto A Di, Tamma R, Zhu LL, Cao J, Grano M, Yuen T, Colucci S, Cuscito C, Mancini M, Li J, Nishimori K, Bab I, Lee HJ, Iqbal J, Young WS, Rosen C, Zallone A, and Zaidi M., "Bone marrow oxytocin mediates the anabolic action of estrogen on the skeleton." *J Biol Chem*, 2012, 287 : 29159-67, DOI:10.1074/jbc.M112.365049
- (6) de Lau W, Barker N, Low TY, Koo BK, Li VS, Teunissen H, Kujala P, Haegbarth A, Peters PJ, van de Wetering M, Stange DE, van Es JE, Guardavaccaro D, Schasfoort RB, Mohri Y, Nishimori K, Mohammed S, Heck AJ, Clevers H., "Lgr5 homologues associate with Wnt receptors and mediate R-spondin signalling." *Nature*, 2011, DOI:476:pp293-297, 10.1038/nature10337
- (7) Sala, M., Braidà, D., Lentini, D., Busnelli, M., Bulgheroni, E., Capurro, V., Finardi, A., Donzelli, A., Pattini, L., Rubino, T., Parolaro, D., Nishimori, K., Parenti, M., and Chini, B., "Pharmacologic rescue of impaired cognitive flexibility, social deficits, increased aggression, and seizure susceptibility in oxytocin receptor null mice: A neurobehavioral model of autism." *Biol Psychiatry*, 2011, 69:875-82, DOI:10.1016/j.biopsych.2010.12.022

〔学会発表〕(計34件)

- (1) 西森克彦、千葉裕太郎、佐藤佳亮、水上浩明、日出間志寿、『マウス扁桃体オキシトシン受容体発現ニューロンと社会記憶』
"Social Memory and Neurons Expressing Oxytocin Receptor in Medial Amygdala", 第36回日本神経科学大会Neuro2013, 2013年6月20日, 京都
- (2) 西森克彦, 他『マウスモデルによる中枢性オキシトシン受容体系の社会行動制御メカニズム』社会行動と脳イメージングと分子-2012年2月2日, 京都市
- (3) K Nishimori, "Oxytocin receptor-expressing neurons and social behaviors: studies with a genetically engineered animal model", Workshop on Prosocial Behavior, 2011年10月23日, アトランタ, ア

メリカ

- (4) 西森克彦『オキシトシン系ペプチドの多様な生理作用と生物多様性』情動研究会, 2011年10月6日, 岡崎市
- (5) 西森克彦『生理活性ペプチドの構造・機能と生物多様性』第84回生化学会大会, 2011年9月21日, 京都市
- (6) 西森克彦『中枢性オキシトシン受容体の社会行動制御に於ける役割: 遺伝子KOマウスとOxtr-Venusノックインマウスから判った事』第34回日本神経科学大会2011年9月14日, 横浜市

〔図書〕(計1件)

- (1) 西森克彦, Yomayra F, Guzman, Jelena Radulovic「不快な社会刺激は外側中隔のオキシトシン受容体を介し恐怖記憶を強化する」*実験医学*32, 2014, 438-441ページ

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

- 名称: 遺伝子組み換え非ヒト動物
発明者: 西森克彦、日出間志寿
権利者: 西森克彦、日出間志寿
種類: 特許
番号: 特願、2013-229315
出願年月日: 2013, 11, 5
国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

<<http://www.biochem.tohoku.ac.jp/bunsi/index-j.html>>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西森 克彦 (NISHIMORI KATSUHIKO)
東北大学・大学院農学研究科・教授
研究者番号: 10164609

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

東田 陽博 (HIGASHIDA, HARUHIHO)
金沢大学・医学系・教授
研究者番号: 30093066

尾仲 達史 (ONAKA, TATUSHI)
自治医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 90177254

坂本 浩隆 (SAKAMOTO, HIROTAKA)
岡山大学・自然科学研究科・教授
研究者番号: 20363971

黒田 久美 (KURODA, KUMI)
独立行政法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・研究ユニット長
研究者番号: 90391945

八尾 寛 (YAO, HIROMU)
東北大学・生命科学研究科・教授
研究者番号: 00144353