

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 17 日現在

機関番号：32701

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23780301

研究課題名（和文） 幼少期特異的なオキシトシン神経系による社会性発達メカニズムの解明

研究課題名（英文） The study for the development mechanism of sociality according to an infant specific oxytocin neural system

研究代表者

茂木 一孝 (MOGI KAZUTAKA)

麻布大学・獣医学部・准教授

研究者番号：50347308

研究成果の概要（和文）：幼少期の良好な母仔関係は仔の社会性を発達させる。本研究はその生理的メカニズムを明らかにするため、幼少期のオキシトシン神経系に着目した。幼少動物のオキシトシン受容体発現を調べた結果、成熟動物に比べて帯状回皮質により多くの受容体が発現していた。また、幼少期における帯状回皮質へのオキシトシン分泌は母親の存在によって増加し、その部位でのオキシトシン結合を阻害すると成長後に様々な社会行動や認知能力が変化した。本研究により社会性発達メカニズムの解明へ向けて大きな手掛かりを得た。

研究成果の概要（英文）：It has been known that good relationship between infant and mother ensures adequate development of offspring's sociality. We focused on oxytocin neural system in infant mice to understand the underlying physiological mechanism. As results, the expression of oxytocin receptor was greater in several regions such as cingulate cortex in infant mice as compared with adults. It was also indicated that the oxytocin release to cingulate cortex was upregulated by existence of mother, and infant specific inhibition of oxytocin signaling on cingulate cortex induced the alteration of social cognitive ability and social behaviors in adulthood. These are crucial clues to understand the mechanism for development of sociality.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：基礎獣医学・基礎畜産学

キーワード：社会行動、社会認知、発達、母子関係、オキシトシン、帯状回皮質

1. 研究開始当初の背景

（1）社会的動物が繁殖能力や環境への適応能力を最大限発揮するためには、他個体に興味を示し適切に認知する“社会性”が必要である。たとえば繁殖能力として重要な母性行動においては、まず仔に興味を示すことが必須である。このような社会性を基盤に発揮される様々な能力は、そのメカニズムは全く不

明であるものの、良好な母仔関係を基盤にして発達することが多くの研究から示されてきた。

（2）報告者は、通常の成熟マウスが示す他の成熟個体への親和行動や仔マウスへの興味、出生直後のオキシトシン（OT）阻害薬の投与により消失する現象を見出してきた（図1）。OTは脳内視床下部のニューロンで

産生されるペプチドホルモンであり、成熟動物においては母性行動への関与などが示唆されている。興味深いことに、幼少期と成長後では脳内における OT 結合部位が異なることは知られていたが、幼少動物における OT の中枢作用とその生理学的な意義はこれまで未解明であった。

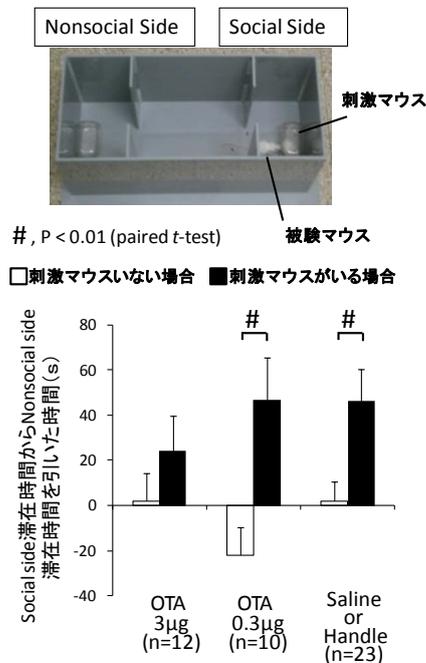


図1. Social approach-avoidance test
オキシトシン阻害薬(OTA) 3µg投与以外の被験マウスは刺激マウスが容器内にいる場合、いない場合に比べて刺激マウスがいるSocial Sideにより長い時間滞在する。

2. 研究の目的

良好な母仔関係が仔の社会性を発達させるメカニズムを明らかにすることを目的とした。報告者は“幼少動物では、何らかの母性因子によって幼少期特異的なオキシトシン (OT) 神経系が活性化することにより、その社会性が発達する”との作業仮説を立て、以下の研究項目からその実証を目指した。

(1) 幼少期特異的なオキシトシン OT 神経系の解剖学的特定

(2) 母性因子による幼少期特異的 OT 神経系の活性化様式の解析

(3) 幼少期の OT 中枢作用が成長後の社会性発現に及ぼす影響の解析

3. 研究の方法

(1) 幼少期特異的なオキシトシン OT 神経系を解剖学的に特定するために、OT 受容体プロモーターに蛍光タンパク質である Venus を組み込んだ遺伝子改変マウス (OT 受容体-Venus ノックインマウス) を用い、成長に伴う脳内の Venus 発現細胞分布パターンの変化を免疫組織化学により調べた。

(2) 母性因子による幼少期特異的 OT 神経系の活性化様式を解析するために、幼若マウスの各の脳部位を母仔分離後、またはその後母と再会させた後に経時的に切り出し、免疫酵素抗体法を用いて OT 含量の変動を調べた。

(3) 幼少期の OT 中枢作用が成長後の社会性発現に及ぼす影響を解析するために、薬物を生体内で約 3 週間程度徐放させる性質をもつ EVA 樹脂に OT 阻害薬 (OTA) を含有させて薄く加工した OTA シートを作成し、生後 4 日齢の仔マウスの脳に留置した。これにより OTA シートを留置した脳部位の OT シグナルを阻害し、成長後に社会的親和性、母性、社会的記憶能力を行動学的に調べた。

4. 研究成果

(1) 幼少期特異的なオキシトシン OT 神経系の解剖学的特定

OT 受容体-Venus ノックインマウスの生後 14 日齢の幼若マウスと成熟マウスの Venus 発現細胞の脳内分布を比較した結果、いくつかの脳領域で発現量の違いがみられた。特に帯状回皮質においては、幼若マウスで Venus 発現細胞が多かった。

(2) 母性因子による幼少期特異的 OT 神経系の活性化様式の解析

①生後 14 日齢の幼若マウスを母マウスから隔離し、脳の各部位の OT 含量を測定したところ、分離 6 時間後では扁桃体などに OT 含量の変化はみられなかったが、帯状回皮質では OT 含量が減少しており (図 2)、その部位への OT 分泌は母の不在によって低下することが考えられた。

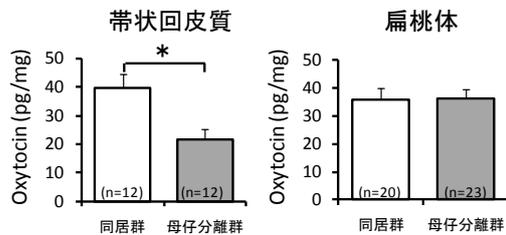


図2. 各脳部位におけるOT含量
幼少マウスの帯状回皮質では母子分離によってOT含量が減少する。*, P<0.05

②生後 14 日齢の幼若マウスを母マウスから隔離し、その後母マウスと再開させたことによる OT 分泌変化を調べたところ、帯状回皮質では母マウスとの接触時間と OT 増加率に正の相関がみられた。この部位への OT 分泌は母の存在により促進することが考えられた。

(3) 幼少期の OT 中枢作用が成長後の社会性発現に及ぼす影響の解析

生後 4 日齢の仔マウスの帯状回皮質上に OTA シートを留置し、成長後の社会行動を調べた結果、以下のことがわかった。

①被験マウスに同じ個体を繰り返し呈示し、匂い嗅ぎ時間から他個体の認知記憶能力を調べる Habituation-dishabituation テストにおいて、社会記憶能力の低下がみとめられた。

②被験マウスのホームケージに見知らぬ仔マウスを置き、巣への回収行動などにより母性をみるレトリビングテストにおいて、母性の低下がみとめられた。

③始めて対面する他個体への接近度を見る Social approach-avoidance テストにおいて、社会的親和性発現の低下がみとめられた (図 3)。

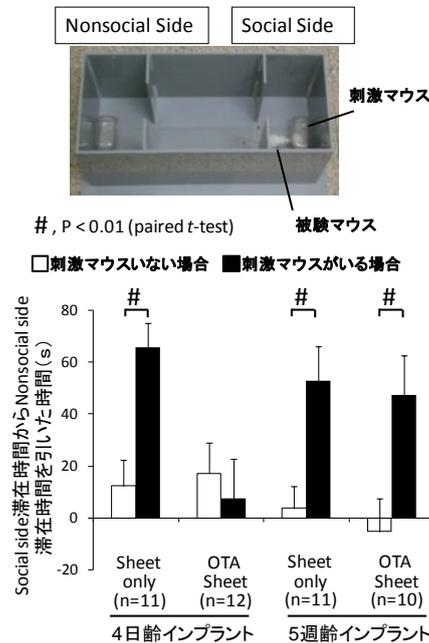


図3. Social approach-avoidance test
4日齢または5週齢に帯状回皮質へOTA徐放シートをインプラントした12週齢のマウス。
4日齢OTAインプラント以外の被験マウスは刺激マウスがいるSocial Sideにより長い時間滞在する。

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 16 件)

- (1) S. Okabe, K. Kitano, M. Nagasawa, K. Mogi, T. Kikusui; Testosterone inhibits facilitating effects of parenting experience on parental behavior and the oxytocin neural system in mice. *Physiology & Behavior*, in press. 査読有
- (2) 永澤 美保, 岡部 祥太, 茂木 一孝, 菊水 健史. オキシトシン神経系を中心とした母子間の絆形成システム. *動物心理学研究*, in press. 査読有
- (3) M. Nagasawa, Y. Shibata, A. Yonezawa, T. Morita, M. Kanai, K. Mogi, T.

- Kikusui; The behavioral and neuroendocrinological development of stress response in dogs. *Developmental Psychobiology*, in press. 査読有
- (4) T. Kikusui, Y. Shimokawa, N Kanbara, M. Nagasawa, K. Mogi; Organizational effects of estrogen on male-type vulnerability to early weaning. *Hormones and behavior*, in press. 査読有
- (5) S. Okabe, M. Nagasawa, T. Kihara, M. Kato, T. Harada, N. Koshida, K. Mogi, T. Kikusui; Pup odor and ultrasonic vocalizations synergistically stimulates maternal attention in mice. *Behavioral Neuroscience*, 2013 Apr 1[Epub ahead of print]. 査読有
DOI: 10.1037/a0032395
- (6) T. Kikusui, A. Shimozawa, A. Kitagawa, M. Nagasawa, K. Mogi, S. Yagi, K. Shiota; N-acetylmannosamine improves object recognition and hippocampal cell proliferation in middle-aged mice. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 76(12); 2249-2254, 2012. 査読有
DOI: 10.1271/bbb.120536
- (7) K. Mogi, Y. Shimokawa, M. Nagasawa, T. Kikusui; Effects of sex and rearing environment on imipramine response in mice. *Psychopharmacology*, 224(1); 201-208, 2012. 査読有
DOI: 10.1007/s00213-012-2821-y
- (8) M. Nagasawa †, K. Mogi †, T. Kikusui († contributed equally to this work); Continued distress among abandoned dogs in fukushima. *Scientific reports* 2; 724, 2012. 査読有
DOI:10.1038/srep00724
- (9) M. Nagasawa, K. Mogi, T. Kikusui; A new behavioral test for detecting decline of age-related cognitive ability in dogs. *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research*, 7(4); 220-224, 2012. 査読有
DOI:10.1016/j.jveb.2011.09.002
- (10) S. Okabe, M. Nagasawa, K. Mogi, T. Kikusui; The importance of mother-infant communication for social bond formation in mammals. *Animal Science Journal* 83(6); 446-452, 2012. 査読有 DOI:10.1111/j.1740-0929.2012.01014.x.
- (11) M. Nagasawa, S. Okabe, K. Mogi, T. Kikusui; Oxytocin and mutual communication in mother-infant bonding. *Frontiers in human neuroscience* 6; 31, 2012. 査読有
DOI: 10.3389/fnhum.2012.00031
- (12) S. Mitsui, M. Yamamoto, M. Nagasawa, K. Mogi, T. Kikusui, N. Ohtani, M. Ohta; Urinary oxytocin as a noninvasive biomarker of positive emotion in dogs. *Hormones and Behavior* 60(3); 239-243, 2011. 査読有
DOI:10.1016/j.yhbeh.2011.05.012
- (13) H. Sugimoto, S. Okabe, T. Kihara, M. Kato, T. Harada, N. Koshida, T. Shiroishi, K. Mogi, T. Kikusui, T. Koide; A role for strain differences in waveforms of ultrasonic vocalizations during male-female interaction. *PloS One* 6(7); e22093, 2011. 査読有
DOI: 10.1371/journal.pone.0022093
- (14) M. Nagasawa, K. Murai, K. Mogi, T. Kikusui; Dogs can discriminate human smiling faces from blank expressions. *Animal Cognition* 10(4); 525-533, 2011. 査読有
DOI: 10.1007/s10071-011-0386-5
- (15) M. Nagasawa, A. Tsujimura, K. Tateishi, K. Mogi, M. Ohta, J. A. Serpell, T. Kikusui; Assessment of the factorial structures of the C-BARQ in

Japan. *Journal of Veterinary Medical Science* 73(3); 869-875, 2011. 査読有
DOI:10.1292/jvms.10-0208

- (16) K. Mogi, M. Nagasawa, T. Kikusui; Developmental consequences and biological significance of mother-infant bonding. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 35(5); 1232-1241, 2011. 査読有
DOI:10.1016/j.pnpbp.2010.08.024

[学会発表] (計6件)

- (1) Kazutaka Mogi, Miho Nagasawa, Takefumi Kikusui; Developmental role of oxytocin on social behaviors. *IIAS Research Conference 2012 "Evolutionary Origins of Human Mind"*, International Institute for Advanced Studies, Kyoto, Japan, 3-6 December, 2012.
- (2) 岡部 祥太、高橋 阿貴、小出 剛、永澤 美保、茂木 一孝、菊水 健史; 育仔経験によるマウスの養育行動亢進の神経機構解明. 第154回日本獣医学会学術集会、岩手、2012年9月14-16日
- (3) Kazutaka Mogi, Miho Nagasawa, Yo Shibata, Tomoko Morita, Akiko Yonezawa, Yukiko Yabana, Takefumi Kikusui; The relationship between stress response of guide dogs and their temperament traits in peripubatal period. *3rd Canine Science Forum*, Barcelona, Spain, 25-27 July, 2012.
- (4) Takefumi Kikusui, Chihiro Tsukamoto, Shota Okabe, Miho Nagasawa and Kazutaka Mogi; Mice parents recognize their own pup vocalization dependently on their social experience. *The Society for Behavioral Neuroendocrinology 14th Annual Meeting*, Madison, WI, USA,

15-18 June, 2012.

- (5) Kazutaka Mogi; Developmental role of neonatal oxytocin in social behavior. *Neurobehavioral Mechanisms of Affiliative Behavior and Cooperation: Prospects for Translational Advances for Psychiatric Disorders, U.S.-Japan Brain Research Cooperative Program*, Atlanta, GA, USA, 23-24 October, 2011.
- (6) 岡部祥太、永澤美保、茂木一孝、菊水健史; 母マウスにおける仔マウス超音波への反応性に対する嗅覚刺激の影響の神経機構解明. 第34回日本神経科学大会、横浜、2011年9月14-17日

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等

<http://azabu.carazabu.com/car/home>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

茂木 一孝 (MOGI KAZUTAKA)
麻布大学・獣医学部・准教授
研究者番号: 50347308

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: