

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：32701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26292167

研究課題名(和文)母性因子による社会性発達メカニズムの解明

研究課題名(英文)Elucidation of the mechanism of sociality development by motherhood factors

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,300,000円

研究成果の概要(和文)：哺乳類の仔の社会性は幼少期の良好な母子関係によって発達する。本研究はその生理的メカニズムをマウスを用いて調べた。まずマウスにも社会的絆の元となる母と仔の相互認識があることを明らかにした。次に社会性に重要なオキシトシンに着目し、社会記憶能力などの発達には幼少期のオキシトシン作用が重要であることや、母との接触によって特に仔の帯状回皮質へのオキシトシン分泌が増加するが、その作用を幼少期に阻害すると成長後に他個体対面時の神経活動が異常となることなどを明らかにした。また人工哺乳されたマウスは体成長が正常でも、成長後に母性が低下することなども見出し、社会性発達メカニズム解明へ向けて大きな手がかりを得た。

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 investigated the underlying mechanism by using mouse model. We firstly revealed that mother mice could distinguish their own pups from alien pups. Conversely, mice pups could also distinguish mothers, suggesting the existence of mother-infant bond in mice. We next focused on oxytocin, which has known as an important hormone for sociality, and found that the oxytocin action in neonatal period developed the offspring's ability for social recognition or memory. The oxytocin release to cingulate cortex in infant was upregulated by the contact with mother. If this was blocked in infant, the neural activity on the cingulate cortex in adulthood was not normal when meeting with other mice. We also found that artificially reared mice exhibited lower maternal behavior in adulthood. We discovered crucial clues to understand the mechanism for development of sociality.

研究分野：行動神経科学

キーワード：社会行動 母子関係 発達 オキシトシン 帯状回皮質 社会認知 人工哺乳

1. 研究開始当初の背景

(1) 動物の繁殖能力や環境適応能力を最大限に発揮するためには、他個体に興味を示し、他個体を認知・記憶することで、社会的な行動や生理反応を引き起こす“社会適応性”が必要である。報告者はこれまで、社会適応性が基盤となる生理機能発現には幼少期の良好な母子関係が重要であることを明らかにしてきた。

(2) 報告者はこれまで社会行動に関わるホルモンとして知られるオキシトシン (OT) に着目し、その幼少動物における生理作用を調査してきた。これまで、幼少動物における OT 受容体の脳内発現や OT の神経内分泌動態を調査し、その発現は特に帯状回皮質において幼少期特異的に多く、仔マウス帯状回皮質の OT 含量は母仔分離によって減少することを明らかにしてきた。さらに生後4日齢の仔マウスの帯状回皮質上に OT 阻害薬 (OTA) を徐放するシートを留置すると、成長後の社会行動が影響を受け、社会記憶能力、母性、他個体への親和性が低下すること (図1) を見出ししてきた。

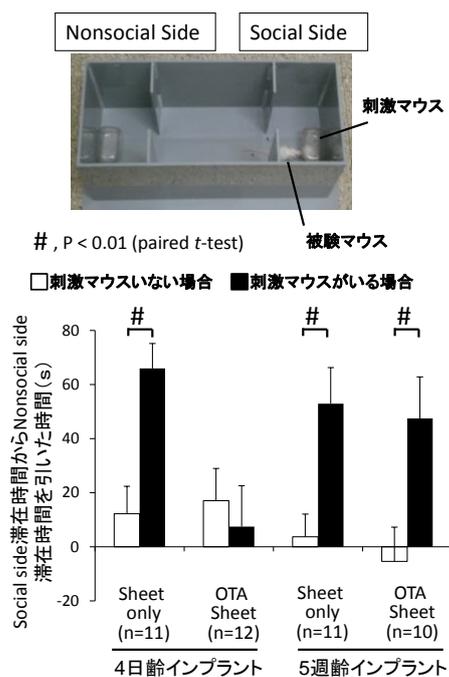


図1. Social approach-avoidance test
4日齢または5週齢に帯状回皮質へOTA徐放シートをインプラントした12週齢のマウス。
4日齢OTAインプラント以外の被験マウスは刺激マウスがいるSocial Sideにより長い時間滞在する。

2. 研究の目的

これまでの自身の研究結果から立脚した“母性因子が幼少期特異的な OT 神経系を活性化し、それによって帯状回皮質を中心とした社会適応性を司る神経系が適切に発達する”という作業仮説の実証を中心として、良好な母子関係が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。

3. 研究の方法

(1) 仔マウスを通常より早期に離乳すると成長後に不安が増加するなど、良好な母子関係の阻害は社会性発達に影響を与えることから、マウスにも母子の絆があることが考えられるが、そもそもマウスの母仔間に相互認識があるかどうかは不明である。そこで母マウスが自身の仔マウスと他の仔マウスを、また自身の仔マウスが発する超音波を他の仔マウスのものと聞き分けられるか調べた。また仔マウスは自身の母マウスと他の母マウスのどちらを嗜好するかを調べた

(2) これまで ICR 系統の仔マウスの帯状回皮質に OTA 徐放シートを処置すると、成長後の社会行動が影響を受けることを明らかにしてきた。この現象のさらなる確証を得るために、ICR と異なる C57BL/6 系統のマウスでも再現されるかを調べた。

(3) 幼少期の OTA 処置による OT 作用の阻害によって成長後の社会行動が抑制されることを明らかにしてきた。これとは逆に、社会記憶などの低下が知られる OT ノックアウトマウスを用い、その幼少期に OT を処置することで社会記憶低下をレスキューできるかどうかを調べた。

(4) 幼少期 OT による帯状回皮質の組織化カスケードを明らかにするため、OTA 徐放シートを仔マウス帯状回皮質に留置し、成長後の帯状回皮質の mRNA 発現変化を調べた。

(5) 幼少期の帯状回皮質への OT 作用阻害が成長後の神経活動にどのような影響を与えるのかを明らかにするため、帯状回皮質へ OTA 徐放シートを処置した仔マウスが成長後、帯状回皮質へ電極を留置し、同一他個体を繰り返し合わせる社会記憶試験時などでの神経活動を測定した。

(6) 母乳以外の母性因子の社会性発達への影響を明らかにするため、仔マウスを人工哺乳により飼育し、成長後の社会行動を調べた。

4. 研究成果

(1) マウス母仔間の相互認知
母マウスに自身の5日齢の仔マウスと同日齢の他の仔マウスを同時に呈示すると自身の仔マウスをより素早く探索し、再生された自身の仔マウスの超音波をより長く探索した。また、17日齢の仔マウスに自身の母マウスと他の母マウスを同時呈示すると、自身の母マウスとより長く接触していた。マウス母仔も相互に認識し合っていることが示唆された。

(2) C57BL/6 系統における幼少期帯状回皮質の OT 作用阻害
C57BL/6 系統の4日齢の仔マウスの帯状回皮質に OT 徐放シートを留置すると成長後の

母性行動が低下することが示された。社会性発達における幼少期帯状回皮質への OT 作用の重要性が改めて示唆された。

(3) OT ノックアウトマウスへの幼少期 OT 投与の効果

被験マウスに既知個体を繰り返し再会させる Habituation-dishabituation テストでは、その個体への匂い嗅ぎ行動が減少することで社会記憶能力があることがわかる。OT ノックアウトマウスでは過去の先行研究同様に匂い嗅ぎ時間の減少が見られず、社会的健忘であることが示された。しかし、0、2、4、6 日齢に OT を腹腔内投与された OT ノックアウトマウスでは成長後に社会記憶能力が認められ、社会的健忘は幼少期 OT によってレスキューされることが示唆された (図 2)。

** , $P < 0.01$ (vs. each first trial, Newman-Keuls)

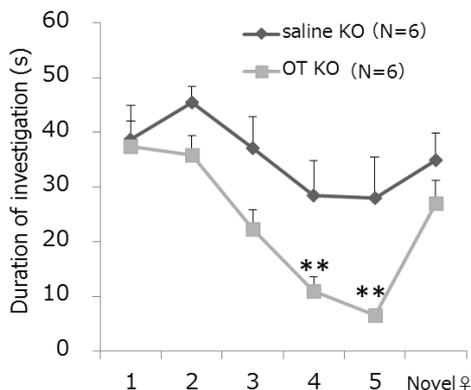


図2. Habituation-dishabituation test
オキシトシンノックアウトマウス(KO)の出生後0~6日齢に生理食塩水を投与した群(saline KO)は社会的健忘だが、オキシトシン(OT)を投与した群(OT KO)では社会記憶が形成できた。

(4) 幼少期 OT 作用阻害が成長後の帯状回皮質 mRNA 発現に及ぼす影響

OTA 徐放シートによって幼少期 OT 作用を阻害された成長後の帯状回皮質では、OT 受容体 mRNA が減少傾向となることが明らかとなった。

(5) 幼少期に OT 作用を阻害された帯状回皮質の成長後の神経活動

通常のマウスでは既知個体と繰り返し再会することによって匂い嗅ぎ時間が減少するが、それと共に帯状回皮質の神経活動も減少していった。しかし、OTA 徐放シートによって幼少期 OT 作用が阻害されたマウスでは、既知個体再会時にも神経活動は減少しなかった。幼少期 OT 阻害により、行動と同期して神経活動も変化することが明らかとなった。

(6) 人工哺乳マウスの成長後の社会行動

仔マウス回収テストにおいて、通常飼育マウス

は半数以上のマウスが仔マウスを巣に回収したが、人工哺乳マウスは半数以上が仔マウスを攻撃し、人工哺乳によって母性が著しく低下することが示された (図 3)。母性因子の探索に有用なモデルとなると考えられた。

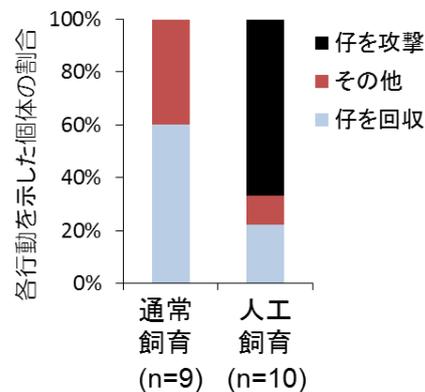


図3. 仔マウス回収テスト
(未経産雌マウス)

通常飼育マウスは半数以上が見知らぬ仔を巣に回収するが、人工哺乳マウスは半数以上が仔を攻撃する。

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 28 件)

- (1) A. Konno, S. Yabuta, M. Inoue-Murayama, A. Tonoike, M. Nagasawa, K. Mogi, T. Kikusui; Effect of Canine Oxytocin Receptor Gene Polymorphism on the Successful Training of Drug Detection Dogs. *The Journal of Heredity*, 2018 Mar 10. [Epub ahead of print] 査読有
DOI: 10.1093/jhered/esy012
- (2) T. Kikusui, M. Kajita, N. Otsuka, T. Hattori, K. Kumazawa, A. Watarai, M. Nagasawa, A. Inutsuka, A. Yamanaka, N. Matsuo, H. E. Covington III, K. Mogi; Sex differences in olfactory-induced neural activation of the amygdala. *Behavioral Brain Research*, 346: 96-104, 2018. 査読有
DOI: 10.1016/j.bbr.2017.11.034
- (3) T. Hattori, R. Oyama, N. Horio, T. Osakada, K. Mogi, M. Nagasawa, S. Haga-Yamanaka, K. Touhara, T. Kikusui; Exocrine gland-secreting peptide 1 is a key chemosensory signal responsible for the Bruce effect in mice. *Current Biology* 27(20): 3197-3201, 2017. 査読有
DOI: 10.1016/j.cub.2017.09.013
- (4) M. Nagasawa, M. Ogawa, K. Mogi, T. Kikusui; Intranasal Oxytocin Treatment Increases Eye-Gaze Behavior toward the Owner in Ancient Japanese Dog Breeds.

- Frontiers in Psychology* 8: 1624, 2017. 査読有
DOI: 10.3389/fpsyg.2017.01624
- (5) A. Asaba, T. Osakada, K. Touhara, M. Kato, T. K. Mogi, T. Kikusui; Male mice ultrasonic vocalizations enhance female sexual approach and hypothalamic kisspeptin neuron activity. *Hormones and Behavior* 94:53-60, 2017. 査読有
DOI: 10.1016/j.yhbeh.2017.06.006
- (6) S. Okabe, Y. Tsuneoka, A. Takahashi, R. Oyama, A. Watarai, S. Maeda, Y. Honda, M. Nagasawa, K. Mogi, K. Nishimori, M. Kuroda, T. Koide, T. Kikusui; Pup exposure facilitates retrieving behavior via the oxytocin neural system in female mice. *Psychoneuroendocrinology* 79: 20-30, 2017. 査読有
DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.01.036
- (7) K. Mogi, A. Takakuda, C. Tsukamoto, R. Ooyama, S. Okabe, N. Koshida, M. Nagasawa, T. Kikusui; Mutual mother-infant recognition in mice: The role of pup ultrasonic vocalizations. *Behavioral Brain Research*, 325, Part B: 138-146, 2017. 査読有
DOI: 10.1016/j.bbr.2016.08.044
- (8) 菊水 健史, 茂木 一孝; 幼少期ストレス負荷による情動行動の変化. *日本薬理学雑誌* 149(2): 66-71, 2017
DOI: 10.1254/fpj.149.66
- (9) T. Kikusui, Y. Ishio, M. Nagasawa, J. S. Mogil, K. Mogi; Early weaning impairs a social contagion of pain-related stretching behavior in mice. *Developmental Psychobiology* 58(8): 1101-1107, 2016. 査読有
DOI: 10.1002/dev.21443
- (10) K. Mogi, Y. Ishida, M. Nagasawa, T. Kikusui; Early weaning impairs fear extinction and decreases brain-derived neurotrophic factor expression in the prefrontal cortex of adult C57BL/6 mice. *Developmental Psychobiology* 58(8): 1034-1042, 2016. 査読有
DOI: 10.1002/dev.21437
- (11) M. Katayama, K. Mogi, T. Kikusui, T. Kubo, K. Ikeda, M. Nagasawa; Heart rate variability predicts the emotional state in dogs. *Behavioural Processes* 128: 108-112, 2016. 査読有
DOI: 10.1016/j.beproc.2016.04.015
- (12) T. Hattori, T. Osakada, A. Matsumoto, N. Matsuo, B. Roth, T. Nishida, Y. Mori, K. Mogi, K. Touhara and T. Kikusui; Self-exposure of the male pheromone ESP1 enhances male aggressiveness in mice. *Current Biology* 26: 1229-1234, 2016. 査読有
DOI:10.1016/j.cub.2016.03.029
- (13) M. Ohkita, M. Nagasawa, K. Mogi, T. Kikusui; Owners' direct gazes increase dogs' attention-getting behaviors. *Behavioural Processes* 125: 96-100, 2016. 査読有
DOI:10.1016/j.beproc.2016.02.013
- (14) M. Nagasawa, S. Kanbayashi, K. Mogi, J. A. Serpell, T. Kikusui; Comparison of behavioral characteristics of dogs in the United States and Japan. *Journal of Veterinary Medical Science* 78(2): 231-238, 2016. 査読有
DOI: 10.1292/jvms.15-0253
- (15) A. Tonoike, M. Nagasawa, K. Mogi, J. A. Serpell, H. Ohtsuki, T. Kikusui; Comparison of owner-reported behavioral characteristics among genetically clustered breeds of dog (*Canis familiaris*). *Scientific reports* 5:17710, 2015. 査読有
DOI: 10.1038/srep17710
- (16) A. Tonoike, Y. Hori, M. Inoue-Murayama, A. Konno, K. Fujita, M. Miyado, M. Fukami, M. Nagasawa, K. Mogi, T. Kikusui; Copy number variations in the amylase gene (*AMY2B*) in Japanese native dog breeds. *Animal Genetics* 46(5):580-583, 2015. 査読有
DOI: 10.1111/age.12344
- (17) M. Ode, A. Asaba, E. Miyazawa, K. Mogi, T. Kikusui, E. Izawa; Sex-reversed correlation between stress levels and dominance rank in a captive non-breeder flock of crows. *Hormones and behavior* 73:131-134, 2015. 査読有
DOI: 10.1016/j.yhbeh.2015.07.012
- (18) T. Romero, M. Nagasawa, K. Mogi, T. Hasegawa, T. Kikusui. Intranasal administration of oxytocin promotes social play in domestic dogs. *Communicative & Integrative Biology* 8(3):e1017157, 2015. 査読有
DOI: 10.1080/19420889.2015.1017157
- (19) M. Nagasawa, S. Mitsui, S. En, N. Ohtani, M. Ohta, Y. Sakuma, T. Onaka, K. Mogi, T. Kikusui; Oxytocin-gaze positive loop and the co-evolution of humans-dog bonds. *Science* 347(6232): 333-336, 2015. 査読有
DOI: 10.1126/science.1261022
- (20) T. Hattori, K. Kanno, M. Nagasawa, K. Nishimori, K. Mogi, T. Kikusui; Impairment of interstrain social recognition during territorial aggressive behavior in oxytocin receptor-null mice. *Neuroscience Research* 90: 90-94, 2015. 査読有
DOI: 10.1016/j.neures.2014.05.003
- (21) K. Mogi, H. Takanashi, M. Nagasawa, T. Kikusui; Sex differences in spatiotemporal expression of AR, ER α ,

and ERβ mRNA in the perinatal mouse brain. *Neuroscience Letters* 584: 88-92, 2015. 査読有

DOI:10.1016/j.neulet.2014.10.028

- (22) A. Asaba, T. Hattori, K. Mogi, T. Kikusui; Sexual attractiveness of male chemical and vocalization in mice. *Frontiers in Neuroscience* 8:231, 2014. 査読有
DOI: 10.3389/fnins.2014.00231
- (23) A. Saito, H. Hamada, T. Kikusui, K. Mogi, M. Nagasawa, S. Mitsui, T. Higuchi, T. Hasegawa, K. Hiraki; Urinary oxytocin positively correlates with performance in facial visual search in unmarried males, without specific reaction to infant face. *Frontiers in Neuroscience* 8: 217, 2014. 査読有
DOI: 10.3389/fnins.2014.00217
- (24) T. Romero, M. Nagasawa, K. Mogi, T. Hasegawa, T. Kikusui; Oxytocin promotes social bonding in dogs. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111(25): 9085-9090, 2014. 査読有
DOI: 10.1073/pnas.1322868111
- (25) K. Mogi, R. Oyama, M. Nagasawa, T. Kikusui; Effects of neonatal oxytocin manipulation on development of social behaviors in mice. *Physiology & Behavior* 133: 68-75, 2014. 査読有
DOI: 10.1016/j.physbeh.2014.05.010
- (26) M. Nagasawa, A. Shimozawa, K. Mogi, T. Kikusui; N-acetyl- D-mannosamine treatment alleviates age-related decline in cognitive ability in dogs. *Journal of Veterinary Medical Science* 76(5): 757-761, 2014. 査読有
DOI: 10.1292/jvms.13-0351
- (27) 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* 56(4): 726-733, 2014. 査読有
DOI: 10.1002/dev.21141
- (28) A. Asaba, S. Okabe, M. Nagasawa, M. Kato, N. Koshida, T. Osakada, K. Mogi, T. Kikusui; Developmental social environment imprints female preference for male song in mice. *PLoS ONE* 9(2): e87186, 2014. 査読有
DOI:10.1371/journal.pone.0087186

[学会発表] (計 10 件)

- (1) 度会晃行、目黒拓也、犬束歩、茂木一孝、菊水健史; The medial prefrontal cortex-paraventricular thalamus circuit decreases maternal behavior during the stressful postpartum. *Koudou 2017*, 東京,

2017年8月30日-9月1日

- (2) 茂木一孝; マウスの社会行動発達におけるオキシトシンの役割. 第40回日本神経科学大会 シンポジウム 「社会」を創る個と個のつながり: 神経ペプチドから社会性神経科学を俯瞰する, 幕張, 2017年7月20-23日
- (3) M. Nakamura, T. Koide, T. Kikusui, K. Mogi, M. Nagasawa; Identification of social cues in emotional contagion of pain using MSM/Ms and C57BL/6 strains of mice. *76th Annual Meeting of The Japanese Society for Animal Psychology*, Sapporo, Japan, 23-25 November, 2016
- (4) T. Kikusui, M. Nagasawa, K. Mogi; Oxytocin forms inter-individual relationship. *31st International Congress of Psychology*, Yokohama, Japan, 24-29 July, 2016
- (5) A. Watarai, N. Arai, S. Miyamaki, K. Miura, K. Mogi, T. Kikusui; Non-breeder's alloparenting behaviors are enhanced by coprophagy in eusocial rodents, the naked mole-rats. *Neuroscience 2015*, Chicago, U.S.A., 17-21 October, 2015
- (6) A. Asaba, K. Mogi, T. Kikusui; Male mice ultrasonic vocalizations enhance female reproductive function. *Neuroscience 2015*, Chicago, U.S.A., 17-21 October, 2015
- (7) A. Asaba, K. Mogi, T. Kikusui; Multisensory integration of male vocalizations and pheromone in female mice. *The 75th Annual Meeting of the Japanese Society for Animal Psychology*, Tokyo, Japan, 10-12 September 2015
- (8) K. Mogi, Y. Ishida, M. Nagasawa, T. Kikusui; Early weaning impaired fear extinction and decreased BDNF expression in the prefrontal cortex in adult C57BL/6 mice. *The 38th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society*, Kobe, Japan, 28-31 July 2015
- (9) T. Kikusui, M. Sonobe, Y. Shima, K-I. Morohashi, K. Mogi; Testosterone regulations on male sexual behavior and emission of ultrasounds in mice. *The International Congress of Neuroendocrinology 2014 including the 18th Annual Meeting of the Society for Behavioural Neuroendocrinology*, Sydney, Australia, 17-20 August 2014
- (10) K. Mogi, R. Ooyama, M. Nagasawa, T. Kikusui; Neonatal oxytocin treatments recover social deficits in oxytocin knock-out mice. *The International Congress of Neuroendocrinology 2014 including the 18th Annual Meeting of the Society for Behavioural*

Neuroendocrinology, Sydney, Australia,
17-20 August 2014

[図書] (計 1 件)

- (1) 動物たちは何を考えている? —動物心理学の挑戦—; 技術評論社、2015 年 4 月 11 日発行

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

[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 : 5 0 3 4 7 3 0 8

(2) 研究分担者

守口 徹 (MORIGUCHI, Toru)
麻布大学・生命・環境科学部・教授
研究者番号 : 1 0 5 1 2 0 0 6

(3) 連携研究者

菊水 健史 (KIKUSUI, Takefumi)
麻布大学・獣医学部・教授
研究者番号 : 9 0 3 0 2 5 9 6

(4) 研究協力者

()