

平成 22 年 6 月 7 日現在

研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19591388
 研究課題名（和文）
 社会性に関連する脳内分子の遺伝／環境相互作用メカニズムの解明
 研究課題名（英文）
 Molecular basis for sociality associated with gene environmental interaction mechanism
 研究代表者
 横山 ちひろ (Yokoyama Chihiro)
 独立行政法人理化学研究所・分子プローブ機能評価研究チーム・研究員
 研究者番号：90264754

研究成果の概要（和文）：

コモンマーマセットの示す社会性における、遺伝子／環境—行動連関の分子基盤を明らかにするために、セロトニン、ドーパミン、性ステロイドおよびバソプレシン神経伝達等に係る遺伝子多型の調査および陽電子断層撮影装置 (PET) による脳内生体分子イメージングを遂行した。社会性行動の定量評価しそのスコアと遺伝子多型および脳内分子局在活性との関連性を明らかにするとともに、親子分離による社会行動への影響を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

In order to clarify molecular bases for sociality associated with gene-environmental interaction mechanism, we examined the relationship between social behavior and genetic polymorphism or in vivo functional brain imaging revealed by positron emission tomography (PET) in adult common marmosets. We found specific associations for genetic and regional neurochemical aspects with social behavior of individual animals. In addition to that, we revealed the effects of early social deprivation on social behavior associated with these functional molecules.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1400,000	420,000	1820,000
2008年度	800,000	240,000	1040,000
2009年度	1200,000	360,000	1560,000
年度			
年度			
総計	3400,000	1020,000	4420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：養育環境 社会性 分子イメージング セロトニン バソプレシン コモンマーマセット 遺伝子多型 PET

1. 研究開始当初の背景

パーソナリティ障害や発達障害の主症状として知られる社会適応不全症状には、病的

攻撃性や衝動性（反応抑制の障害、柔軟性の欠如）およびコミュニケーション障害などが含まれる。これまでに、ヒトや動物実験を通して、社会性とセロトニン神経系との関連性が強く示唆されてき

た。一方、動物の母性やつがい行動に深く関わる性ホルモンやペプチドホルモンが、ヒトの社会行動にも重要な役割を果たしていることがわかってきた。

近年、精神疾患や性格の遺伝学的研究が進み、社会行動と脳内分子に関する遺伝的多様性との関連が指摘されている。一方で、ヒトの社会行動が遺伝要因だけでなく環境要因に大きく左右されることも明らかになってきた。ヒトの社会行動における遺伝／環境要因の相互作用の分子メカニズムを解明するために、環境要因の統制が可能な動物実験は必須である。ヒトに近い遺伝子配列と脳構造を有するコモンマーモセットは、効率的な繁殖サイクルをもち幼若期の環境統制実験に有利である。また家族の集合体というヒトと類似の社会構造をもつため、社会行動の遺伝／環境相互作用メカニズムを解明するための最適な特性を有している。

2. 研究の目的

コモンマーモセットの示す社会性における、遺伝子／環境—行動連関の分子基盤を明らかにするために、社会行動の定量化を行い、遺伝子型および脳生体分子イメージングにおいては、これまで注目されてきたセロトニン神経系、性ホルモン、ペプチドホルモンを標的分子とし、行動評価系との関連解析を行った。

3. 研究の方法

(1) 遺伝子型検索

社会性に関連する分子として知られるセロトニントランスポーター、ドーパミン D4 受容体、バソプレシン AVPR1a 受容体、モノアミン酸化酵素の転写調節領域における塩基配列を決定し、ヒトにおける多型の相同部位を検索し、コモンマーモセット多型の有無を明らかにした。

(2) 脳生体分子イメージング

社会性に関連する機能分子に係る脳内分子（セロトニントランスポーター、ドーパミントランスポーター、エストロゲン合成酵素）の選択的 PET リガンドを用いてコモンマーモセットの陽電子断層撮影装置（PET）による生体分子イメージングを行った。

(3) 社会行動の定量化

コモンマーモセットが新奇個体との直接対面時に示す行動の持続時間を測定し、因子分析を行った。その結果抽出された攻撃性、不安、社交性の 3 因子の因子スコアと遺伝子多

型および PET による脳内分子の局所活性との関連を調査した。

(4) 遺伝／環境要因相互作用

コモンマーモセットの繁殖飼育を行う中で親子分離条件および離乳後の個別飼育など、発達期に応じた環境統制を行う。それぞれの養育環境が及ぼす影響について社会性に関連する遺伝子多型、機能分子の係る行動評価との関連性を解析した。

4. 研究成果

(1) 社会性に関連する分子として知られるドーパミン D4 受容体、バソプレシン AVPR1a 受容体、モノアミン酸化酵素について、コモンマーモセットの遺伝子多型を確認した。

(2) コモンマーモセット覚醒下の PET 撮像方法を確立した（図 1）。これを用いて、セロトニントランスポーター、セロトニン 5HT2A 受容体、ドーパミントランスポーター、エストロゲン合成酵素の脳内機能分子の局在活性をそれぞれ明らかにした（図 2）。

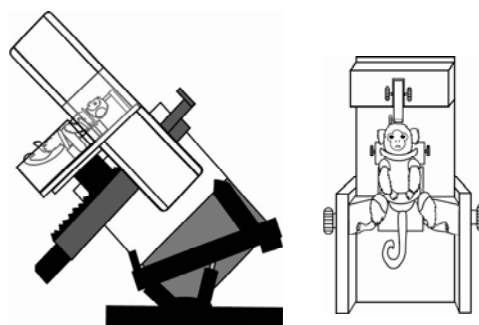


図1. コモンマーモセットの覚醒下のPET撮像方法

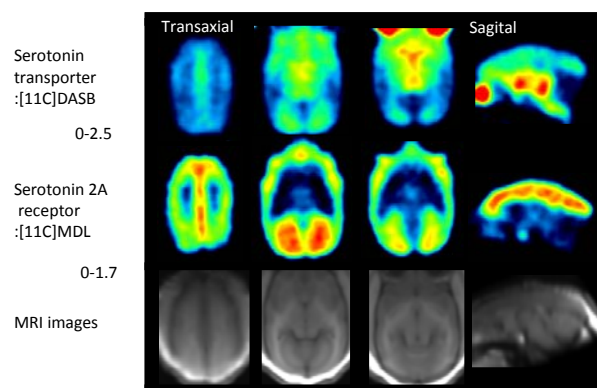


図2. 脳内セロトニントランスポーターおよび受容体特異的リガンドを用いたコモンマーモセットの脳PET画像

(3) 対面試験における行動の因子分析の結果、社会行動指標として攻撃性、不安、社交性の 3 因子が抽出された（図 3）。各個体の因子スコアの代表値と遺伝子多型との関連性を調査し、バソプレシン

受容体 AVPR1a 関連遺伝子多型と攻撃性スコアとの関連が示された(図 4)。また、扁桃体におけるセロトントランスポーターおよびエストロゲン合成酵素の結合活性と不安スコアとの関連が示された。また、セロトントランスポーターと社交性との関連が認められる部位を画像統計法 (SPM) によって明らかにした。

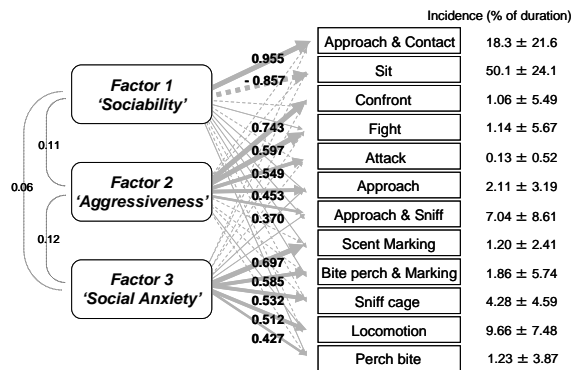


図 3. 対面試験における行動とその因子分析の結果。矢印上の数値が因子負荷値。

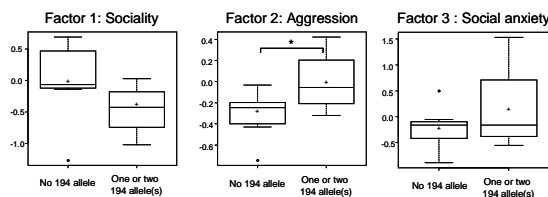


図 4. 個体別の攻撃性スコアはバソプレシン受容体 AVPR1a 関連遺伝子多型と関連する

(4) 発達段階の個体 (3 ヶ月齢、6 ヶ月齢および 12 ヶ月齢) を用いた行動観察において、人工哺育と親哺育の個体では隔離および擬似対面時の発声行動 (図 5) や対面時の社会行動に差が生じることが明らかとなった。

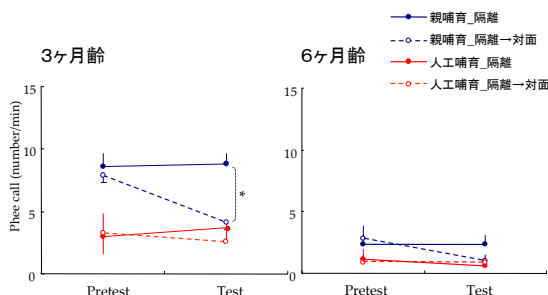


図 5. 人工哺育の個体は親哺育の個体に比べて、contact call である phoe 音発声数が少なく、擬似対面時に phoe 音発声数が減少する傾向も認められない。

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 4 件)

Kinoshita S, Yokoyama C, Masaki D, Yamashita T, Tsuchida H, Nakatomi Y, Fukui K.: Effects of rat medial prefrontal cortex lesions on olfactory serial reversal and delayed alternation tasks. *Neurosci Res.* 2008; 60(2):213-218. (査読有)

Nakatomi Y, Yokoyama C, Kinoshita S, Masaki D, Tsuchida H, Onoe H, Yoshimoto K, Fukui K.: Serotonergic mediation of the antidepressant-like effect of the green leaves odor in mice. *Neurosci Lett.* 2008; 436(2):167-170. (査読有)

Aizawa K, Ageyama N, Yokoyama C, Hisatsune T.: Age-dependent alteration in hippocampal neurogenesis correlates with learning performance of macaque monkeys. *Exp Anim.* 2009; 58(4):403-407. (査読有)

Yokoyama C, Yamanaka H, Onoe K, Kawasaki A, Nagata H, Shirakami K, Doi H, Onoe H.: Mapping of serotonin transporters by positron emission tomography with [(11)C]DASB in conscious common marmosets: Comparison with rhesus monkeys. *Synapse.* 2010 [Epub ahead of print] (査読有)

[学会発表] (計 23 件)

横山 ちひろ, マカクサルを用いたPET脳賦活実験による神経ネットワークの解析 第 116 回日本薬理学会関東部会 東京 日本 2007 年 6 月 2 日

中富 康仁, 横山 ちひろ, 木下 清二郎, 正木 大貴, 土田 英人, 尾上 浩隆, 吉本 寛司, 福居 顕二, 緑の香りがもつ抗うつ薬様効果 第 30 回日本神経科学大会 第 50 回日本神経化学学会大会 第 17 回日本神経回路学会大会 横浜 日本 2007 年 9 月 15 日

相澤 憲, 揚山 直英, 横山 ちひろ, 寺尾 恵治, 久恒 辰博, 学習機能減衰を示す老齢カニクイザルの海馬歯状回における新生ニューロン数の減少 第 30 回日本神経科学大会 第 50 回日本神経化学学会大会 第 17 回日本神経回路学会大会 横浜 日本 2007 年 9 月 15 日

方 欣, 杉山 憲嗣, 赤嶺 壮一, 難波 宏樹, 横山 ちひろ, 宿里 充穂, 水間 広, 塚田 秀夫, 尾上 浩隆, MPTPサルにおける視床下核脳深部電気刺激の food reaching test を用いた評価 第 47 回日本定位・機能神経外科学会合同教育セミナー 浜松市 日本 2008 年 1 月 25 日

渡辺 恭良, 尾上 浩隆, 鈴木 正昭, 安宅 鈴香, 吉岡 英斗, 石井 英樹, 伊集院 良祐, 土居 久志, 高橋 佳代, 長田 浩子, 横山 ちひろ, 中江 崇敬, 渡辺 由美子, 水間 広, 徳田 景子, 尾上 嘉代, 田村 泰久, 崔 翼龍, 片岡 洋祐, 林中 恵美, 和田 康弘, 分子イメージングによる神経変性疾患に対する創薬戦略 第3回日本分子イメージング学会総会・学術集会 さいたま 日本 2008年5月23日

相澤 憲, 揚山 直英, 横山 ちひろ, 寺尾 恵治, 久恒 辰博, 学習能力低減老齡カニクイザルの海馬歯状回における神経幹/前駆細胞数の保存 第31回日本神経科学大会 (Neuroscience 2008) 東京 日本 2008年7月10日

横山 ちひろ, 川崎 章弘, 尾上 浩隆, 早期養育環境がコモンマーモセットの音声行動へ及ぼす影響 第31回日本神経科学大会 (Neuroscience 2008) 東京 日本 2008年7月10日

吉本 寛司, 田中 雅樹, 渡邊 義久, 横山 ちひろ, 西村 陽, 坂部 昌明, 加藤 英明, 上田 秀一, セロトニン 2C受容体と自発アルコール摂取行動 第31回日本神経科学大会 (Neuroscience 2008) 東京 日本 2008年7月11日

高橋 佳代, 尾上 嘉代, 土居 久志, 長田 浩子, 山岸 玄, 細谷 孝充, 田村 泰久, 和田 康弘, 山中 創, 横山 ちひろ, 高島 忠之, Bergstrom Mats, 尾上 浩隆, Langstrom Bengt, 渡辺 恭良, 第31回日本神経科学大会 (Neuroscience 2008) 東京 日本 2008年7月9日

横山 ちひろ, 川崎 章弘, 尾上 嘉代, 長田 浩子, 畑中 恵子, 土居 久志, 尾上 浩隆, [(11)C]DASBを用いた無麻酔下マーモセット脳におけるセロトニントランスポーターのPETイメージング 第51回日本神経化学学会大会 富山 日本 2008年9月12日

Onoe H, Mizuma H, Shukuri M, Yokoyama C, Yamanaka H, Kawasaki T, Onoe K, Wada Y, Doi H, Nagata H, Suzuki M, Watanabe Y, In vivo brain imaging of serotonin and dopamine transporters by microPET with conscious mice, marmosets, and macaque monkeys 2008 World Molecular Imaging Congress Nice France 2008 Sep 10

Fang X, Sugiyama K, Akamine S, Nanba H,

Yokoyama C, Shukuri M, Mizuma H, Magata Y, Umemura K, Hokamura K, Yamaguchi H, Tsukada H, Onoe H, H₂(15)O-PET study of motor control network activated by the deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in chronic Parkinsonian monkey model 2008 World Molecular Imaging Congress Nice France 2008 Sep 10

Takahashi K, Onoe K, Doi H, Nagata H, Yamagishi G, Hosoya T, Tamura Y, Wada Y, Yamanaka H, Yokoyama C, Takashima T, Bergstrom M, Onoe H, Langstrom B, Watanabe Y, Anabolic-androgenic steroid increases [(11)C]vorozole binding to aromatase in neurons of the hypothalamus in rat and rhesus monkey. 2008 World Molecular Imaging Congress Nice France 2008 Sep 10

Nakatomi Y, Yokoyama C, Kinoshita S, Masaki D, Tsuchida H, Onoe H, Yoshimoto K, Fukui K, Genotype dependent antidepressant-like effect of green odor in mice International Conference on Fatigue Science 2008 Okinawa Japan 2008 Sep 10

横山 ちひろ, マーモセット脳のPET「脳科学研究戦略推進プログラム」課題C分科会 京都 日本 2008年10月29日

Yamamoto S, Tsukada H, Yokoyama C, Watanabe Y, Onoe H, Functional brain mapping in transverse patterning task; PET study with conscious monkeys 38th Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2008) Washington DC USA 2008 Nov 18

Yokoyama C, Kawasaki A, Onoe H, Characteristics of behavior and vocalization during a social challenge in common marmosets 38th Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2008) Washington DC USA 2008 Nov 16

横山 ちひろ, 川崎 章弘, 尾上 浩隆, コモンマーモセットの社会行動の特性 分子イメージング研究シンポジウム 2008「飛躍を迎えた創薬・疾患診断研究」 神戸 日本 2008年12月15日

山中 創, 横山 ちひろ, 尾上 浩隆, 長田 浩子, 土居 久志, 渡辺 恭良, 尾上 嘉代, 小動物用PETを用いたマカクサルおよびマーモセット脳における[(11)C]DASB結合能 第4回日本分子イメージング学会総会・学術集会 東京 日本 2009年5月14日

立田 委久子, 沓掛 展之, 川崎 章弘, 横山 ちひろ

る, 尾上 浩隆, 長谷川 眞理子, 共同繁殖種コモンマーモセットの子育て期前後における父親の体重変化 日本霊長類学会第25回学術大会 各務原市 日本 2009年7月19日

横山 ちひろ, 川崎 章弘, 井上-村山 美穂, 洪 京元, 加藤 和実, 尾上 浩隆, コモンマーモセットの対面テストにおける行動特性 日本霊長類学会第25回学術大会 各務原 日本 2009年7月19日

横山 ちひろ, 山中 創, 尾上 嘉代, 川崎 章弘, 長田 浩子, 白神 恵子, 土居 久志, 和田 康弘, 渡辺 恭良, 尾上 浩隆, 無麻酔下コモンマーモセットの[(11)C]DASBによるPETイメージング-アカゲザルとの比較- 第32回 日本神経科学会 名古屋 日本 2009年9月18日

Yokoyama C, Kawasaki A, Onoe K, Nagata H, Doi H, Onoe H, Brain serotonin transporter functionality associated with traits of social behaviors in the common marmoset: PET imaging with [(11)C]DASB Society for neuroscience (SFN2009) Chicago USA 2009 Oct 18

[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://www.cmis.riken.jp/image/news/seika_yokoyama.pdf

6. 研究組織

(1) 研究代表者

横山 ちひろ (Yokoyama Chihiro)

独立行政法人理化学研究所・分子プローブ機能評価研究チーム・研究員

研究者番号: 90264754

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

村山 美穂 (Murayama Miho)

岐阜大学・応用生物学部・助教授

研究者番号: 60293552

田原 強 (Tahara Tsuyoshi)

独立行政法人理化学研究所・分子プローブ機能評価研究チーム・研究員

研究者番号: 20419708

尾上 浩隆 (Onoe Hirotaka)

独立行政法人理化学研究所・分子プローブ機能評価研究チーム・チームリーダー

研究者番号: 80214196