

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：32701

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K13494

研究課題名（和文）常同行動の栄養学的アプローチに向けた神経基盤の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the neural basis for nutritional approaches to stereotypic behavior

研究代表者

池田 裕美（IKEDA, Hiromi）

麻布大学・獣医学部・講師

研究者番号：80846311

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：常同行動が生じる動機の部分について、関わっている因子がある可能性が示唆された。また、マウスにおいて長期の単離ストレスを負荷したところ、BALB/cの単離ストレス負荷群において行動量および不安様行動が増加した。これらのデータに加え、3D撮影試験により解析を進めていたものの、常同行動の解析方法については未確立である。そのため、解析方法の検証が必要であることが課題として残った。常同行動の解析結果と不安様行動との関連性を結論付ける予定である。また、神経基盤の特定まで至らなかったため、今後研究を遂行していく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

精神疾患にはストレスを受けることによる環境的要因や遺伝的要因での発症がある。自閉症、統合失調症や注意欠如・多動性障害(ADHD)などが挙げられるが、その症状は様々である。これらの精神疾患に共通して確認される行動が常同行動である。常同行動とは、ある一定の行動が増える異常行動であり、同じ場所を過剰に動き回ることや、自己を傷つけ続ける自傷行為などがある。しかしながら、常同行動の詳細なメカニズムに関しては未解明である。本研究では普段から摂取可能な栄養因子による常同行動の制御が可能な経路を新規探索し見いだすことで、予防や緩和に繋げることが期待できる。

研究成果の概要（英文）：It was suggested that there may be a factor involved in the motivation behind stereotypic behavior. Furthermore, when mice were subjected to long-term isolation stress, the amount of activity and anxiety-like behavior increased in the BALB/c isolation stress group. In addition to these data, analysis was carried out using 3D photography tests, but the method for analyzing stereotypic behavior has not yet been established. Therefore, the need to verify the analysis method remains an issue. I plan to conclude that there is a relationship between the results of the stereotypic behavior analysis and anxiety-like behavior. Furthermore, as I was unable to identify the neural basis, I will continue my research in the future.

研究分野：動物行動学・動物栄養学

キーワード：常同行動 3D撮影試験 3次元深度センサ 遊離アミノ酸 D-アミノ酸 NMDA受容体

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我が国では精神疾患を5大疾病と定めて以降、その患者数は年々増加の一途を辿っている。研究開始当初は新型コロナウイルスの蔓延により、日常生活が大きく変化してしまった状況であった。このコロナ禍により精神疾患患者数はより増加することが懸念され、その対策が喫緊の課題となっている。精神疾患にはストレスを受けることによる環境的要因や遺伝的要因での発症があるが、きっかけとなる因子は未解明である。特にうつ病を含む気分障害がよく知られており、自閉症、統合失調症や注意欠如・多動性障害(ADHD)なども挙げられる。症状は様々であるが、これらの精神疾患に共通して確認される行動として、ある一定の行動量が著しく増加する常同行動が挙げられる。同じ場所を過剰に動き回ることや、自己を傷つけ続ける行為などであるが、ヒトにおいては発達早期、つまり子供の時からでも生じうる。これは異常行動である。脳内モノアミンであるドーパミンやセロトニンが関連しているのではないかと示唆されており、治療にはそれらをコントロールする薬物療法が用いられている。しかしながら、常同行動の詳細なメカニズムに関しては未解明である。

2. 研究の目的

本研究は、常同行動が普段から摂取可能な栄養因子により制御可能な神経基盤を特定することを目的とした。*GRIN1* のノックダウンにより前脳における NMDA 受容体が減少すると常同行動が生じやすくなることが報告されている。*GRIN1* とは、NMDA 受容体のサブユニットであり、グリシン結合部位を持つ。このグリシン結合部位には D-セリンがコアゴニストとして働くことも示唆されており、グルタミン酸のみの結合では受容体は活性化しない。この *GRIN1* をノックダウンさせたモデルマウスにおいて、NMDA 受容体の活性が低下し常同行動および多動性を示すことが報告されている。そのため、NMDA 受容体に関連する栄養学的制御が可能となれば常同行動の緩和または予防に繋がるのではないかと考え、検討を行なった。

3. 研究の方法

環境的要因として C57BL/6J および BALB/c に単離ストレスを与え、長期間飼育することで常同行動を示すか否かについて調査した。1週間群飼で馴化した後、系統ごとに群飼のままの群と単離ストレスを与える群に分けた。全群の行動パターンについて検討するため、3次元深度センサを用いた 3D 撮影試験、オープンフィールド試験および高架式十字迷路試験を行なった。それぞれ2ヶ月ごとに試験を実施し、計3回分のデータが得られた。3D 撮影試験については、4方向から3次元震度センサを用いて撮影することで、立体的な動きを撮影することが可能となる。また、常同行動はストレスの負荷により生じる異常行動であることから、常同行動を示すマウスはストレス感受性が高いことや不安を感じやすいことが考えられる。そのため、環境的要因により誘導した常同行動モデルマウスについてストレス感受性や不安様行動が高いか否かを行動学的に検討するため、オープンフィールド試験および高架式十字迷路試験を行った。単離ストレス負荷から6ヶ月経過した時点で、3回目の行動試験を実施した後、前頭前野、小脳および血漿についてサンプリングした。得られたサンプルについては、L-ならびに D-アミノ酸分析に供した。

4. 研究成果

当初は初年度に常同行動のモデル動物の作出、翌年は作出したモデル動物の妥当性を検討、最終年度で神経基盤の特定という予定であった。しかしながら、動物飼育室に異常が生じ2年間にわたり使用ができなかった。加えて、申請者の所属機関異動が最終年度にあったことから、神経基盤の特定までには至らなかった。マウスの実験が実施できなかった期間については、マウス以外の動物種を対象に常同行動について調査することにより、常同行動の新たな基礎的知見を得ることができた。常同行動が生じる動機の部分について、関わっている因子がある可能性が示唆された。また、最終年度開始時期から所属機関異動までの間にマウスの飼育が可能となったため、常同行動のモデル動物の作出から実施した。

3D 撮影試験については、撮影結果を MATLAB の導入により解析を行なった。3D 撮影試験については、常同行動の判別のための解析方法が確立されていない。そのため、まずは解析方法を確立させるところから検討する必要がある。この解析方法の確立に時間を要していることから、引き続き検討が必要な点として課題が残った。

マウスにおいて長期の単離ストレスを負荷したところ、ほとんどの群において、日数が経過するにつれ行動量が減少していったものの、行動量が有意に増加した群が認められた。また、高架式十字迷路試験により、不安様行動が有意に増加した群があった。行動量が増加した群と不安様行動が増加した群は、同様の群で BALB/c の単離ストレスを負荷した群であった(未発表データ)。

これらのデータに加え、3D 撮影試験の解析方法の確立を進めることで常同行動との関連性を結論付ける予定である。また、これらの行動学的な評価に加え、前頭前野、小脳および血漿サンプルの遊離アミノ酸解析結果について検討することで、常同行動との関連性を突き止める予定である。

以上より、予期していない事象が生じてしまったことにより当初の予定から一部計画を変更したものの、調査方法を変更しながらも新たな知見を得ることができた。引き続き、検討課題が残ったため、これらの解決に向けて研究を遂行していく。さらに、神経基盤の特定についても検討を進めたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Hiromi Ikeda, Guofeng Han, Vishwajit S. Chowdhury, Mitsuhiro Furuse	4. 巻 268
2. 論文標題 Differential energy expenditure is involved in the difference in activity levels between the Djungarian hamster (<i>Phodopus sungorus</i>) and the Roborovskii hamster (<i>P. roborovskii</i>)	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Physiology & Behavior	6. 最初と最後の頁 114230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.physbeh.2023.11	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 該当する
1. 著者名 Hiromi Ikeda, Shinya Takaki, Akio Kusaba	4. 巻 25
2. 論文標題 Mammary gland tumors are related to variation in the levels of free L- and D-amino acids in canine plasma and urine	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pet Animal Nutrition	6. 最初と最後の頁 80 ~ 86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11266/jpan.25.2_80	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 該当する
1. 著者名 Ashour Ahmed, Elbermawi Ahmed, Amen Yhiya, Allam Ahmed E., Ikeda Hiromi, Nagata Maki, Kumagae Kenta, Azuma Tomoyo, Taguchi Aya, Takemoto Takuya, Matsumoto Masako, Shimizu Kuniyoshi	4. 巻 28
2. 論文標題 Melanin Synthesis Inhibition Activity of Compounds Isolated from Bamboo Shoot Skin (<i>Phyllostachys pubescens</i>)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 23 ~ 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules28010023	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 該当する
1. 著者名 Han Guofeng, Nishigawa Takuma, Ikeda Hiromi, Hamada Mizuki, Yang Hui, Maesono Saori, Aso Kenta, Jing Ashley, Furuse Mitsuhiro, Zhang Rong	4. 巻 92
2. 論文標題 Dysregulated metabolism and behaviors by disrupting gut microbiota in prenatal and neonatal mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Animal Science Journal	6. 最初と最後の頁 e13566
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/asj.13566	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 該当する

1. 著者名 Morishima So, Oda Naoko, Ikeda Hiromi, Segawa Tomohiro, Oda Machi, Tsukahara Takamitsu, Kawase Yasuharu, Takagi Tomohisa, Naito Yuji, Fujibayashi Mami, Inoue Ryo	4. 巻 9
2. 論文標題 Altered Fecal Microbiotas and Organic Acid Concentrations Indicate Possible Gut Dysbiosis in University Rugby Players: An Observational Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 1687 ~ 1687
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms9081687	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 該当する

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 池田裕美, 中本侑希, 渡部 椋, 中川大輔, 佐藤哲也, 大森勇門
2. 発表標題 飼育下クーガーにおける行動パターンと栄養状態との比較
3. 学会等名 第5回飼育野生動物栄養研究会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渡部 椋, 中本侑希, 中西舜也, 中川大輔, 佐藤哲也, 大森勇門, 池田裕美
2. 発表標題 飼育下シンリンオオカミのストレス評価に関する研究
3. 学会等名 第5回飼育野生動物栄養研究会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中本侑希, 渡部 椋, 中川大輔, 佐藤哲也, 大森勇門, 池田裕美
2. 発表標題 飼育下アメリカクロクマにおける常同行動と糞便中遊離アミノ酸との関連
3. 学会等名 第5回飼育野生動物栄養研究会大会
4. 発表年 2023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
---------	---------