

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 3 月 23 日現在

機関番号：74415

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25750402

研究課題名(和文)嗅覚神経系特異的な機能障害マウスを用いた、社会性行動を制御する神経基盤の解明

研究課題名(英文)Functional analysis of olfactory subsystems regulating social behaviors

研究代表者

松尾 朋彦(Matsuo, Tomohiko)

公益財団法人大阪バイオサイエンス研究所・神経機能学部門・研究員

研究者番号：90641754

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：多くの哺乳類において社会性行動は種の生存において必須であり、嗅覚系が重要な役割を果たしている。しかしながら、嗅覚系を構成する複数の神経系群がどのように使い分けられているのかは不明であった。本研究において、主嗅覚系背側領域を特異的に機能障害したマウスの社会性行動を解析したところ、主嗅覚系背側領域は鋤鼻系の機能に依存することなく、多くの社会性行動を制御していることが明らかになった。さらに、神経活性化マーカーであるc-fosあるいは局所的な脳領域破壊マウスを用いた解析から、前嗅核が主嗅覚系背側領域の下流で社会性行動を制御していることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Social behavior is essential for survival of species and regulated by olfactory system. However, the functional contributions of each olfactory subsystem in social behavior remain unclear. Behavioral analysis of conditional knockout mouse lines that led to loss-of-function in the dorsal MOS showed that the dorsal MOS regulates a wide spectrum of mouse social behaviors without affecting vomeronasal functions. Furthermore, lesion analysis and neural activation mapping suggested that the anterior olfactory nucleus regulates social behaviors downstream from the MOS.

研究分野：複合領域

科研費の分科・細目：脳科学、基盤・社会脳科学

キーワード：神経科学 嗅覚 社会性行動 鋤鼻系

1. 研究開始当初の背景

生殖、母性、攻撃行動などの社会性行動は種の存続に必須であり、ヒトを含めほぼ全ての高等動物において保存されている。また、社会性行動の発現には嗅覚系が関与することが多くの哺乳類において報告されている。しかしながら、社会性行動がどのような神経メカニズムによって制御されているかについては、嗅覚受容から脳中枢に至るまでわかっていることは少なかった。

特に、嗅覚系には鋤鼻系、主嗅覚系と呼ばれる複数の嗅覚神経系群が存在している。鋤鼻系はフェロモンの受容、したがって社会性行動に、主嗅覚系は一般的な匂い分子の受容に関わっていると長い間考えられていたが、近年、主嗅覚系もフェロモン物質を受容し、社会性行動にも関与していることが示唆されてきた。しかしながら、主嗅覚系の機能を破壊したマウスでは、鋤鼻系の機能も間接的に障害されてしまい、主嗅覚系の機能を鋤鼻系の機能から分けて解析することがこれまで不可能であった。したがってこれまで、主嗅覚系がどの程度社会性行動の発現に寄与しているのか、また、2つの嗅覚系はそれぞれの社会性行動ごとにどのように使い分けられているのか、など数多くの点について明確な解答が得られていなかった。さらに、主嗅覚系内においても、遺伝子の発現分布パターンから、背側、腹側の2つの領域に分かれていることが示唆されてきたが、両領域が社会性行動において異なる役割を果たしているのかについても全くわかっていなかった。

2. 研究の目的

社会性行動の発現には嗅覚系が重要な役割を果たすことが知られているが、嗅覚系を構成する複数の神経系群がどのように使い分けられているのか、各神経系群は脳内のどの神経回路を通じて社会性行動を制御しているのかは不明であった。そこで本研究では、3つの嗅覚神経系（主嗅覚系背側領域、主嗅覚系腹側領域、鋤鼻系）を特異的に機能障害したマウスを作製し、各嗅覚神経系が制御する社会性行動の相違点や共通点、さらにそれらの違いをもたらず脳内神経回路の同定を目指した。

3. 研究の方法

本研究では以下の3点の実験を行った。
(1) 嗅覚神経系特異的プロモーターとジフテリア毒素、あるいは嗅神経細胞の活性化に必須であるCNGA2のコンディショナルノックアウトマウスを組み合わせることで、主嗅覚系背側領域、主嗅覚系腹側領域を選択的に機能障害したマウスを作製した。さらに、鋤鼻器を外科的に除去することで、3つの嗅覚系神経群（主嗅覚系背側、腹側領域、鋤鼻系）を特異的に機能障害したマウスを作製した。これらマウスの社会性行動を調べることで、各神経系の社会性行動における機能の解明を目指した。(2) それぞれの嗅覚神経回路が脳のどの領域と結びついているのかについて、上記の部位特異的な機能障害マウスを用い、神経活性化マーカーである*c-fos*による全脳マッピングを行うことで調べた。(3) 上記で同定された領域を薬理的あるいは局所的電気破壊手法によって機能障害したマウスを作製し、行動解析を行った。

4. 研究成果

(1) 特定の嗅覚神経系を選択的に機能障害したマウスの社会性行動解析

主嗅覚系背側領域を機能障害したマウスの社会性行動を解析したところ、オスマウスにおいては、メス尿に対する誘因や超音波の発声、オスマウスに対する攻撃行動、臀部への匂い嗅ぎ行動など幅広い社会性行動において異常を示すことがわかった。またメスマウスにおいても、主嗅覚系背側領域を機能障害すると養育行動、臀部への匂い嗅ぎ行動に異常を示し、主嗅覚系背側領域は、性別に関わらず、マウス社会性行動の多くを制御していることが明らかになった。また、主嗅覚系背側領域を機能障害しても一般的な匂い嗅ぎ行動、匂いを用いた連合学習、鋤鼻器の機能は正常なままであったことから、社会性行動において見られる行動異常は、匂い嗅ぎ能力の低下によって間接的に引き起こされたためではないことがわかった。

一方、鋤鼻器によって制御されるメスマウスのロードシス行動は、主嗅覚系背側領域を機能障害しても正常に見られることがわかった。また、主嗅覚系背側領域によって制御される臀部への匂い嗅ぎ行動やメスマウスの養育行動は、鋤鼻器除去マウスでも正常に行われることから、これらの行動は、主嗅覚系背側領域および鋤鼻器によって異

なる制御を受けていることが明らかになった。

主嗅覚系腹側領域の解析については、腹側領域に特異的に発現する OCAM 遺伝子の下流で Cre リコンビナーゼを発現するマウスと CNGA2 のコンディショナルノックアウトマウスを掛け合わせたが、作製されたマウスにおいて背側領域の機能も阻害されてしまったため、主嗅覚系腹側領域の機能解析を行うことができなかった。

(2) 各嗅覚神経系の下流で、社会性行動を制御する神経細胞群の同定

神経細胞の活性化マーカーである *c-fos* の発現を指標として、メス尿によって活性化されるオスマウスの脳領域を、全脳マッピングにより明らかにした。これを野生型マウスと、主嗅覚系背側領域機能阻害マウスあるいは鋤鼻器除去マウス間において比較したところ、いくつかの新しい知見が得られた。まず、嗅覚系 2 次神経の投射先である前嗅核において、主嗅覚系背側領域を機能阻害したマウスでは *c-fos* の発現量が、野生型あるいは鋤鼻器除去マウスに比べ約 50% 低下していることがわかった。このことは、前嗅核が主嗅覚系背側領域の下流でメス尿の情報を処理していることを示唆している。また、扁桃体や視床下部の社会性行動を制御することが知られている複数の領域において、鋤鼻器除去マウスおよび主嗅覚系背側領域を機能阻害したマウスでは、*c-fos* の発現量が著しく低下していた。このことから、主嗅覚系背側領域と鋤鼻器からの情報は、これら扁桃体や視床下部領域において統合されている可能性が示唆された。

(3) (2) で同定された前嗅核の機能解析

主嗅覚系背側領域の下流で社会性行動を制御していることが示唆された前嗅核について、機能阻害解析を行った。左右の前嗅核を電極を用いて局所的に破壊したところ、オスマウスのメス尿に対する誘因や超音波の発声、オスマウスに対する攻撃行動、臀部への匂い嗅ぎ行動など幅広い社会性行動において、主嗅覚系背側領域機能阻害マウスと同様に、異常を示すことがわかった。ウイルスベクターを使った DREADD 法を用いた前嗅核の機能解析によっても社会性行動に異常が見られたことから、前嗅核は主嗅覚系背側領域の下流で機能し、社会性行動を制御することがわかってきた。

以上のことから、主嗅覚系背側領域および前嗅核が、鋤鼻系とは独立に様々な社会性行動を制御することが明らかになった。

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1件)

- Matsuo T, Hattori T, Asaba A, Inoue N, Kanomata N, Kikusui T, Kobayakawa R, Kobayakawa K. Genetic dissection of pheromone processing reveals main olfactory system-mediated social behaviors in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 112(3), ppE311-20 (2015)

[学会発表](計1件)

- 松尾 朋彦、「主嗅覚系によるマウス社会性行動の制御」第37回日本神経科学大会 パシフィコ横浜、神奈川 (2014年9月13日)

[図書](計0件)

[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：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

関連報道

「人にもフェロモン存在か 大阪バイオ研、
マウスで実験」
日本経済新聞 Web 刊 2015 年 1 月 6 日掲載

6．研究組織

(1)研究代表者

松尾 朋彦 (MATSUO, TOMOHIKO)

研究者番号：90641754

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし