

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 16 日現在

機関番号：32202

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K15042

研究課題名（和文）情動情報の伝達の神経機構の解明

研究課題名（英文）Neural mechanisms for transmission of emotional information

研究代表者

尾仲 達史（Onaka, Tatsushi）

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：90177254

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：動物は、傍にいる仲間の個体が敗北姿勢あるいはすくみ行動といった情動行動を示すと、同様の負の情動反応を示すと報告されている。この他個体への情動情報の伝達は、危険情報を得たとき速やかに仲間知らせるのに重要であると考えられている。オキシトシンは社会的行動を促進することが知られている。しかし、情動情報の伝達における働きの詳細は不明であった。社会的敗北刺激を加えられた個体へ暴露すると、大脳皮質におけるオキシトシン受容体発現ニューロンが活性化されることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：When animals are confronted with animals showing negative emotional responses, these animals show similar negative emotional responses. Transmission of negative emotional states has been considered to play an important role in warning other individuals of the same group against the danger. Oxytocin has been reported to facilitate social behavior possibly by increasing the salience of sociosensory cues. However, neural mechanisms remain unclear. The present study suggests that oxytocin receptor-expressing cells within the cortex were activated during exposure to socially-defeated animals.

研究分野：行動神経内分泌

キーワード：オキシトシン受容体 ストレス

1. 研究開始当初の背景

動物は、傍にいる親しい他個体が負の情動状態を示していると、同じような情動状態になることが知られている。一方、オキシトシンは社会的行動を促進することが示されていた。しかし、この情動状態の伝達におけるオキシトシンの詳細は働きは分かっていなかった。

2. 研究の目的

動物は、仲間の個体が敗北姿勢を示しているとき、情動反応を示す。この負の情動情報の伝達は、自分が実際に危険な状況に陥る前に危険が迫っているという情報を得ることが出来るという意味で進化的にも重要である。しかし、その機構は不明な点が多い。例えば、実際に危険な状況を経験したときに活性化されるニューロン回路と、危険な状況を経験した他個体に暴露されることで活性化される回路とが同じかどうか分かっていない。一方、オキシトシンは社会的な行動を促進することが報告されている。オキシトシンはオキシトシン受容体に作用する。このオキシトシン-オキシトシン受容体系が、情動情報の伝達の時に賦活化されているのかも分かっていない。

そこで、本研究は、社会的な攻撃を受け敗北姿勢を示している個体に暴露された時にオキシトシン受容体発現細胞が活性化するのか、活性化される場合、社会的敗北をした個体と同じ領域のオキシトシン受容体発現細胞が活性化されるのかを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

攻撃性の高い動物に短時間暴露させた。攻撃性の高い動物に暴露されるとマウスは、定型的な社会的敗北姿勢を示した。この動物を元のケージ仲間がいるケージに戻すことで、社会的敗北マウスへの暴露とした。

社会的敗北を示したマウスの脳と、社会的敗北刺激を加えられた動物に暴露されたマウスの脳とを比較検討した。

オキシトシン受容体産生ニューロンの同定には、オキシトシン受容体発現細胞に選択的に蛍光蛋白質を発現しているオキシトシン受容体 Venus ノックインマウスを用いた。神経細胞が活性化されたかどうかは、神経活動の指標である Fos 蛋白質の発現を特異的抗体を用いた免疫組織化学的に検出し、検討した。

4. 研究成果

社会的強者から攻撃行動を受けると、マウスは、特徴的な敗北姿勢を示した。このとき活性化されたニューロンを Fos 蛋白質の発現の検出により確認した。攻撃行動を受け、敗北姿勢を示した個体ではオキシトシン産生ニューロン、視床下部のオキシトシン受容体発現ニューロン、中脳のオキシトシン受容体発

現ニューロンのほか、大脳皮質のオキシトシン受容体発現ニューロンの一部が活性化されることが確認された。従って、社会的な敗北姿勢を示しているときに、視床下部内オキシトシン神経回路、視床下部-中脳オキシトシン神経回路とともに、視床下部 大脳皮質のオキシトシン神経回路が活性化される可能性が考えられた。

さらに、社会的敗北を示した個体と接触させたケージメイトで活性化されている脳活動をオキシトシン受容体産生ニューロンに焦点を合わせて検討した。社会的敗北姿勢を示した個体に暴露すると、大脳皮質の一部のオキシトシン受容体産生ニューロンが活性化されることが示唆された。

従って、情動情報が伝達された時に活性化される領域と、情動ストレスの時に活性化される領域とは、重なるところと重ならないところがある可能性が考えられた。

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 8 件)

Takayanagi Y, Yoshida M, Takashima A, Takanami K, Yoshida S, Nishimori K, Nishijima I, Sakamoto H, Yamagata T, Onaka T*: Activation of supraoptic oxytocin neurons by secretin facilitates social recognition. *Biol Psychiatry*. 81(3): 243-251, 2017. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.11.021. 査読有

尾仲達史、犬束歩、高柳友紀、吉田匡秀：バゾプレシン受容体とオキシトシン受容体の種類. *Clinical Neuroscience* 35(4): 376-377, 2017. 査読無し

尾仲達史：オキシトシンと妊娠・出産・育児の関係—オキシトシンの働き—その古典的な機能と新しい機能. *助産雑誌* 70(9): 709-714, 2016. 査読無し

Okabe S, Yoshida M, Takayanagi Y, Onaka T: Activation of hypothalamic oxytocin neurons following tactile stimuli in rats. *Neurosci Lett*. 600: 22-27, 2015. doi: 10.1016/j.neulet.2015.05.055. 査読有

Onaka T, Okabe S, Takayanagi Y, Yoshida M.: Noxious or Non-Noxious Inputs to Oxytocin Neurons: Possible Roles in the Control of Behaviors. *Interdisciplinary Information Sciences* 21 (3) : 189-195, 2015. https://www.jstage.jst.go.jp/article/iis/21/3/21_2015.B.03/_article 査読有

尾仲達史：エイジングとホルモン(4)—オキシトシン. *Hormone Frontier in gynecology* 22(2) : 131-139, 2015. 査読無し

尾仲達史：オキシトシンと社会的行動. *Clinical Neuroscience* 33(2): 177-181, 2015. 査読無し

尾仲達史、吉田匡秀、高柳友紀：不安・恐怖とオキシトシン. *アンチ・エイジング医学* 11(1): 24-33, 2015. 査読無し

〔学会発表〕(計 13 件)

尾仲達史：オキシトシンの多様な働きをどう理解するか？ 第 14 回 GPCR 研究会. 2017 年 5 月 12-13 日、日本科学未来館（東京都江東区）(基調講演 6)(抄録集 P22) 招待講演

尾仲達史、Naranbat Nasanbuyan、吉田匡秀、高柳友紀、犬束歩：社会的敗北とオキシトシン. 第 27 回日本行動神経内分泌研究会、牛窓研修センター・カリヨンハウス（岡山県瀬戸内市）. 2017 年 4 月 28-30 日（一般口頭発表）(要旨 p.12)

尾仲達史：オキシトシンとストレス、エネルギー代謝、社会行動. 第 90 回日本内分泌学会学術総会. ロームシアター京都・京都勤業館みやこめっせ. 2017 年 4 月 20-22 日、(日本内分泌学会雑誌 93: 216, 2017.) 教育講演

高柳友紀、吉田匡秀、尾仲達史：社会行動におけるオキシトシンの働き. 第 122 回日本解剖学会総会・全国学術集会、長崎大学坂本キャンパス（長崎市）. 2017 年 3 月 28 日～30 日、3S17-4(抄録集 pp.101) シンポジウム口演

吉田匡秀、高柳友紀、犬束歩、尾仲達史：遺伝子改変動物とウイルスベクターを用いたオキシトシンシステム特異的な機能調節. 第 94 回日本生理学会大会、静岡県浜松市・アクトシティ浜松、2017 年 3 月 28-30 日(3PS17B2-5). Yoshida M, Takayanagi Y, Inutsuka A, Onaka T: Transgene expression and site-specific ablation in oxytocin system by making use of transgenic animals and virus vectors. The 94th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, March 28-30, 2017, Hamamatsu, Japan. (*J. Physiol. Sci.* 67(Suppl. 1): S26, 2017.) シンポジウム口演

尾仲達史：オキシトシンと母性行動・社会行動. 第 32 回東京母性衛生学会学術セミナー「もっと身につけよう！助産スキル」、東京（帝京科学大学千住キャンパス）. 2017 年 2 月 25 日。（東京母性衛生学会誌 33(Suppl.2): S11-12, 2017.） 招待講演

Okabe S, Takayanagi Y, Yoshida M, Inutsuka A, Onaka T: Do stroking stimuli induce a pleasant sensation in rats. *日本動物心理学会* 第 76 回大

会、札幌市 北海道大学 学術交流会館、2016 年 11 月 23～25 日、(P-25-09)

尾仲達史：神経内分泌入門・基礎編「オキシトシンをめぐる最近の話題」、第 43 回日本神経内分泌学会学術集会（The 43rd Annual Meeting of the Japan Neuroendocrine Society）アクトシティ浜松 コンgressセンター、2016 年 10 月 14 日-15 日、招待講演

高柳 友紀、尾仲 達史：エネルギー代謝とストレスにおけるオキシトシンの働き. 第 43 回日本神経内分泌学会学術集会（The 43rd Annual Meeting of the Japan Neuroendocrine Society）アクトシティ浜松 コンgressセンター、2016 年 10 月 14 日-15 日、シンポジウム口演

尾仲達史：オキシトシンとストレス感受性. 第 9 回脳・神経・内分泌系から運動の意義を考える会、岩手県民情報交流センター（アイーナ）盛岡市、2016 年 9 月 22 日、招待講演

尾仲達史：幸せホルモンとエイジング. 第 10 回見た目のアンチエイジング研究会、2016 年 7 月 17 日、東京都文京区本郷、東京大学伊藤国際学術研究センター、招待講演

尾仲達史、高柳友紀、吉田匡秀、岡部祥太：恐怖あるいは親和的刺激に対する神経内分泌系と行動における反応：オキシトシンの働き. 第 93 回日本生理学会大会、札幌コンベンションセンター、2016 年 3 月 22～24 日(S15-4). Onaka T, Takayanagi Y, Yoshida M, Okabe S.: Neuroendocrine and behavioral responses to fear-related or affiliative stimuli: roles of oxytocin. The 93rd Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, Sapporo Convention Center, March 22 (Tue) - 24 (Thu), 2016. シンポジウム口演

Onaka T, Takayanagi Y, Yoshida M, Okabe S: Noxious or Non-Noxious Inputs to Oxytocin Neurons: Possible Roles in the Control of Behaviors. Parvo- and Magnocellular Symposium in Sendai, Sendai, Japan, 17 Sep, 2015. 招待講演

〔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：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.jichi.ac.jp/usr/pys1/admnpys1/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

尾仲 達史 (ONAKA, Tatsushi)
自治医医科大学・医学部・教授
研究者番号：90177254

(2) 研究分担者

()
研究者番号：

(3) 連携研究者

()
研究者番号：

(4) 研究協力者

()