

令和元年6月13日現在

機関番号：35302

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K18378

研究課題名(和文)社会報酬反応の減退に關与する分子基盤に關する研究

研究課題名(英文)The study about molecular basis of alteration in social-reward responses

研究代表者

千葉 秀一 (Chiba, Shuichi)

岡山理科大学・獣医学部・助教

研究者番号：00510380

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：社会交流に伴う報酬(社会報酬)は、友好的な社会行動を増加・継続させる動機付けとしてはたらきうる。また、うつ病でしばしば見られる引きこもり行動や自閉症スペクトラム特有の社会行動パターンの発現にも社会報酬が関与している可能性がある。報告者は、ラットが成熟していくに従い報酬反応が低下することを見出していた。本研究では、まず記憶・学習や不安様行動が報酬反応に影響を与えると予想し、ラットの成熟によるこれら心理学的因子の変化を検討したが、本研究結果からはその予想の証明は出来なかった。一方、両週齢のラット前頭野の遺伝子発現量を網羅的に調べ、行動変化を引き起こす可能性のある複数の候補遺伝子を発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

社会報酬を用いる場合、条件づけ場所嗜好試験の結果は不安様行動が関与することはマウスで分かっていた。本研究で、幼弱および成熟ラットにおいても高いレベルで不安様行動を示すラットは、社会報酬反応も強いという相関が見られた。これは社会報酬が発生するメカニズムを明らかにする上で重要な知見であると考えられた。また、社会行動を司ると考えられている前頭野で、社会報酬反応の発生に伴い変化する遺伝子が同定出来たが、これらはうつ病や自閉症スペクトラムの治療法開発ターゲットとなる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Social reward is the reward derived from social interaction and may be motivation to increase or continue the amicable social behaviors. The social reward can be involved in social withdrawal that is frequently seen in the major depression or the typical pattern of social interaction that found in the children with autistic spectrum disorders. Previously, I found the reduced social reward response in 12, but not in 3 week old rats using conditioned place preference paradigm. I used the Barnes maze and elevated-plus maze tests, and found the difficulties to prove a hypothesis of the interaction of leaning, memory and anxiety-like behaviors with the changes in social reward response. In addition, I identified tens of genes that may be involved in the changes in social reward response, by comparing the gene expression in the frontal lobe of rats of both ages.

研究分野：行動薬理学

キーワード：社会性行動 報酬 条件付け場所嗜好 遺伝子発現 cDNAマイクロアレイ リアルタイムPCR 学習 不安

## 1. 研究開始当初の背景

報告者は、マウスやラットにおいて、社会交流が依存性薬物に類似した報酬反応を引き起こすという研究 (Thiel et al., Drug Alcohol Dependence, 2008) に着目し、実際にこの現象が再現することを本研究開始以前に確認していた。この社会交流に伴って発生する報酬を、本研究では「社会報酬」と呼んでいる。われわれは、日常生活においても会話等の社会交流から楽しみを感じながら生活をしているが、その根底には社会報酬の発生があると報告者は考えている。一方、いくつかの精神疾患では、社会交流自体を楽しむことができなくなっていると考えられる。例えば、うつ病における引きこもりや統合失調症の陰性症状 (感情鈍麻)、自閉症の社会的相互交渉パターンの変化 (情緒的交流の減少) は、そのベースに社会報酬の発生メカニズムに障害が生じている可能性がある。

報告者は本研究を開始する以前は、うつ病モデル動物の研究を行ってきた。うつ病モデル動物でもアンヘドニアの評価がされているが、それは物理的アンヘドニア (物質から生じる快感を感じられなくなる状態) を評価するスクロース嗜好性試験などであり、社会的アンヘドニアの評価をする方法はなかった。そこで、報告者は上述の社会報酬反応を測定する方法として、条件付け場所嗜好 (CPP) 試験を用いた。同試験では、社会交流を特定の場所で行うことにより、動物が社会報酬と環境からの刺激 (部屋の壁の模様など) を結びつけさせる、すなわち条件付けを行う。この CPP 試験を用いて、うつ病モデルにおける社会報酬反応を測定しようとしたところ、想定外のことに、成熟したラット (12 週齢) では社会報酬が生じにくくなっていることを発見した。

成熟に伴って社会報酬が減少するメカニズムを発見できれば、上述したようなうつ病などの精神疾患の病態を理解することができる。また、これらの病気の治療法の開発に役立つ知見を手に入れることができると考え、本研究を開始した。

## 2. 研究の目的

社会報酬反応の減弱を引き起こす基盤を見つけるために、以下の二つのことを明らかにすることを目的とした。まず、社会報酬反応を測定に用いる CPP は学習や不安などの心理的要因による影響を受けることから、ラットの成熟に伴ってこれらの影響を受けていないかどうかを明らかにすることである。

さらに、社会報酬を調節する神経基盤を見つけるためには、従来から知られているドーパミンやオキシトシンといった神経伝達物質の薬理的なアプローチのみでは既報 (Dolen et al., Nature, 2013) を超えた研究成果を得ることは難しいと考えた。そこで、トランスクリプトーム全体から探索するアプローチを行うことで、新規治療法のターゲットとなりうる遺伝子・物質の同定を目的とした。

## 3. 研究の方法

社会報酬反応を測定する CPP には、3つのチャンバーから構成され、左右のチャンバーにはそれぞれ、黒地に白の横線、または白地に黒の小円を並べた壁紙を張り付けた。チャンバー間は行き来できないように、閉鎖することができるゲートを設けた。実験中は上部から CCD カメラにて動物の行動を記録した。行動の記録およびビデオトラッキング解析には、Stoelting 社の ANY-maze を使用した。社会交流による条件付けは、左右のどちらかのチャンバーにて 10 分間行い、反対側のチャンバーでは 10 分間単独で滞在させた。この条件付けを 4 日間連続で行った。条件付けの前後では、各チャンバーでの滞在時間を測定して嗜好性の変化を測定した。

学習・心理的要因による影響の解析には、バーンズ迷路試験、高架十字迷路試験およびソーシャルインタラクション試験を用いた。

また、トランスクリプトーム解析には、CPP 最終日 24 時間後にラット前頭野のサンプルを作成し、これから total RNA の抽出と cRNA を作成後、Affymetrix 社の GeneChip Rat Gene 2.0 ST Array を用いた遺伝子発現量の比較を行った。

## 4. 研究成果

本研究では、研究開始より以前に発見していた、成熟に伴って社会報酬反応が減少するかどうか再現するかどうか確かめる実験を最初に行った。Wistar 系の 3 および 12 週齢の雄ラットを使って、CPP 実験を行ったところ、社会交流で条件づけたチャンバーでの滞在時間が増加し、単独で過ごしたチャンバーでは逆に減少する傾向がみられ、これらの変化は 3 週齢でより顕著であることが確認できた。社会交流のあったチャンバーへの進入回数が、3 週齢の方が 12 週齢よ

り有意に増加していたことから、同部での探索活動の増加を反映していると考えられた。

つぎに、学習および心理的要因の影響を調べた行動試験の結果を述べる。バーズ迷路試験による空間学習および記憶については、両週齢間で大きな違いは見られなかった。ソーシャルインタラクション試験による社会不安行動の解析では、同種同週齢のラットが滞在するチャンバーへの進入回数が12週齢よりも3週齢で少ない傾向はあったが、滞在時間はほとんど違いが見られず、1回あたりの交流時間が延長するという社会行動の発現パターンの違いが観察された。高架十字迷路試験では、12週齢のラットの方がオープンアーム滞在時間が少なく、不安様行動の増加が示唆された。報告者の過去の研究では、不安様行動が多いマウスはCPP報酬反応の増加する相関関係を観察したが、この関係はラットにおいても、週齢に関係なく見られた。以上のことから、社会報酬を用いたCPPに影響を与えると考えられる記憶・学習や不安様行動が成熟に伴って変化することによって報酬反応が低下した可能性は、本研究から得られたデータから見出すことはできなかった。

社会報酬および食物報酬による条件付けの処置をしたラットの前頭野における遺伝子発現の変化を解析した。GeneChipによって2倍以上の増加もしくは0.5倍以下の減少を示した配列は、3と12週齢間で比較すると、社会報酬で205、食物報酬で179個見つかった。それらのうち、gene symbolが同定できたものは、それぞれ110、71配列であった。社会報酬と食物報酬とで共に増加または減少した16配列にはHba1、Hba2などヘモグロビンサブユニットタンパク質をコードする遺伝子が多く見つかったが、社会報酬特異的に変化したものではないことから、以降の解析からは除外した。

GeneChipで同定した遺伝子のうち、同じ比較対象の2つのペアで類似の変化が観察された遺伝子を優先的にリアルタイムPCRで発現の変化を確かめた。そのうち、Family with sequence similarity 111, member A (Fam111a)は、GeneChipと類似した変化、すなわち社会報酬で条件付けを受けたラットでは成熟に伴って増加する傾向が確認できた。一方、食物報酬ではこのような変化は見られなかった。FAM111aは、核に局在するタンパク質でPCNAと相互作用する可能性がある。今後は前頭野における局在についても調べ、同遺伝子が社会行動の発現にどう関わるのか明らかにしたい。

#### <引用文献>

1. Thiel KJ, Okun AC, Neisewander JL. Social reward-conditioned place preference: a model revealing an interaction between cocaine and social context rewards in rats. *Drug Alcohol Depend.* 2008 Aug 1;96(3):202-12.
2. Dölen G, Darvishzadeh A, Huang KW, Malenka RC. Social reward requires coordinated activity of nucleus accumbens oxytocin and serotonin. *Nature.* 2013 Sep 12;501(7466):179-84.

#### 5. 主な発表論文等

##### 〔雑誌論文〕(計1件)

1. Naoki Adachi, Aya Yoshimura, Shuichi Chiba, Shintaro Ogawa, Hiroshi Kunugi. "Rotigotine, a dopamine receptor agonist, increased BDNF protein levels in the rat cortex and hippocampus.", *Neuroscience Letters* (査読有), vol. 662, pp. 44-50, 2018.

##### 〔学会発表〕(計4件)

1. 千葉秀一、大森はるか、天野敬大、空間聖哉、阿蘇拓樹、比留川拓麻、氷見敏行. "The preliminary study for the influences of emotional status on the responses to social reward in juvenile rats." 第38回日本神経科学大会, 2015年.
2. Shuichi Chiba, Shoko Tsuchimine, Aya Yoshimura, Hitomi Suzuki, Kazunori O'Hashi, Kazuhiro Sohya, Hiroshi Kunugi. "The effect of mouse strain and duration of stress exposure on the depression-like behavioral changes by repeated restraint stress." 第40回日本神経科学大会, 2017年.
3. 土嶺 章子、千葉秀一、吉村文、鈴木仁美、大橋一徳、惣谷和広、功刀浩. "反復拘束ス

トレス負荷によるうつ様行動に対するマウス系統とストレス曝露期間の影響”。第 39 回日本生物学的精神医学会・第 47 回日本精神神経薬理学会(合同年会), 2017 年.

4. Shuichi Chiba, Shoko Tsuchimine, Hitomi Suzuki, Kazunori O'Hashi, Mayumi Kando, Masazumi Nishimoto, Akihiko Okuda, Kazuhiro Sohya, Hiroshi Kunugi. “Alterations in depression-like behavior in the junctional adhesion molecule B knockout mice.” 第 41 回日本神経科学大会, 2018 年.

〔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：  
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：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：千葉 秀一

ローマ字氏名：Shuichi Chiba

所属研究機関名：岡山理科大学

部局名：獣医学部

職名：助教

研究者番号(8桁)：00510380

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。