

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K01954

研究課題名(和文) オキシトシンとドパミンの相互作用による社会行動制御についての研究

研究課題名(英文) Regulation of social behavior by reciprocal interaction between OXTergic and DAergic system

研究代表者

藤原 智徳 (Fujiwara, Tomonori)

埼玉医科大学・保健医療学部・教授

研究者番号：90255399

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)：我々は、一部の自閉性疾患の患者で、シナプス伝達を制御するSTX1Aの遺伝子に異常があることを見出した。また、STX1Aを欠損したマウス(STX1A KO)で、ヒト精神神経疾患でみられる症状と類似の行動の障害を認めた。それらのうち、社会認知機能の障害について検討したところ、オキシトシン(OXT)分泌の低下が関与することがわかった。そこでSTX1A KOをモデルとして、OXT分泌調節について検討した。その結果、OXT分泌の制御にDA神経が関わることを見出した。また、DA分泌にOXT神経が関わることもわかった。これらの神経の双方向性の調節機構が、社会行動の制御に重要であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年の研究で、ヒト精神神経疾患にシナプス関連分子が関連することが明らかになってきた。本研究では、神経伝達物質の放出を制御するSTX1Aが自閉性疾患に関連することを示した。また、STX1Aを欠損させたマウスをモデルとして、自閉性疾患でみられる病態を引き起こす分子機構について検討を行った。そのため、本研究はヒト精神神経疾患の病態解明に向けた有意義な研究である。

研究成果の概要(英文)：STX1A is known to regulate synaptic vesicle exocytosis. We found that STX1A gene might be implicated in autistic spectrum disorder. In STX1A gene knockout mice (STX1A KO), unusual behavioral properties including impairment of social recognition memory was observed. We demonstrated that STX1A KO exhibited reduction of oxytocin (OXT) release in CNS. We analyzed the regulation of social behavior by OXT using STX1A KO as a model animals. We found that the effect of OXT was related with DAergic system, and reciprocal interaction between OXTergic and DAergic system played important roles for regulation of social behavior.

研究分野：神経科学

キーワード：シナプス関連タンパク質 シンタキシン 開口放出 社会行動 ドパミン オキシトシン

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。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、社会行動制御に関わる因子として、神経ペプチドであるオキシトシン (OXT) が注目されている。社会行動の障害は、ヒト精神神経疾患の多くの患者で見られ、その一部は OXT により改善されると報告されている。そのため、OXT の作用機序を明らかにすることは、これら疾患の病態解明にとって重要な研究である。

我々はこれまでの研究で、神経細胞でのシナプス伝達を制御する因子の 1 つであるシタキシン 1A (STX1A) を欠損させたマウス (STX1A KO) で、社会行動の障害がみられることを明らかにした。このマウスの中枢神経では、OXT 分泌の低下が認められ、それが社会行動の障害を引き起こしていることが示唆された。この結果は、STX1A が中枢神経での OXT 分泌制御に深く関わることを示している。そのため、OXT の分泌を調節する機構、および OXT による社会行動制御機構の研究にとって、STX1A KO はよいモデル系であると考えられる。また、STX1A KO の中枢神経では、OXT 以外にもモノアミン類の分泌低下が認められた。OXT の作用は、これらモノアミンの作用と関連する可能性があり、その検証を行うためにも STX1A KO は適したモデル系である。本研究では OXT による社会行動の制御について、特にモノアミン類との相互作用に着目して研究を起こった。

2. 研究の目的

OXT による社会行動の制御機構に対し、モノアミン類がどのように関与するか解析する。予備実験で、STX1A KO の行動障害の一部が、ドパミン (DA) 作動薬により改善されたことから、OXT 神経と DA 神経系との相互作用を中心に解析する。またその相互作用に関わる行動の特異性についても検討する。

3. 研究の方法

(1) 社会行動の評価

試験フィールド内に、被検体マウスにとってすでに接触したマウスと新規に接触するマウスを置き、**と** の識別能 (社会認知機能) を評価した。この行動試験における OXT の効果に対し、各モノアミンの作動薬および阻害薬がどのように影響するか調べた。

(2) 中枢神経での分泌の in vivo 解析

In vivo マイクロダイアリシスによる解析を行った。脳内にカニューレを留置し、放出された OXT およびモノアミンを回収し、定量する。OXT は EIA による定量、モノアミン類は電気化学的検出による定量を行った。

(3) in vitro での解析

モノアミン分泌の解析のため、発生初期の中脳由来の神経細胞を初代培養したものをを用いた。OXT 分泌の解析は、視床のスライス標本を用いて行った。

4. 研究成果

(1) OXT による社会行動制御に対するモノアミン類の影響

STX1A KO での社会行動の障害は、OXT の脳内投与により改善される。この OXT の効果に対するモノアミン類の影響について、薬理的解析を行った。その結果、DA 受容体の阻害剤が OXT の作用を抑制した。この結果は、OXT の作用に DA 神経が関わることを示唆している。

(2) モノアミン類による社会行動の制御

DA 作動薬の単独の作用を調べたところ、STX1A KO での社会行動の障害の改善効果がみられた。DA は OXT 神経に影響をおよぼす可能性があるため、DA 作動薬と OXT 受容体の阻害剤を同時に投与したところ、社会行動の障害の改善効果は抑制された。これらの結果は、STX1A KO での社会認知機能の障害では OXT と DA が相互作用していることを示唆している。

セロトニン (5HT) 作動薬は、STX1A KO での社会行動の障害に対して効果を示さなかった。しかし、これとは別に、慢性のストレス刺激を与えたモデルマウスでみられる社会行動の障害に、その効果が認められた。

(3) OXT および DA 分泌の制御について

OXT と DA が中枢神経において、どのように相互作用しているか検討するため、それぞれの分泌について調べた。脳内で DA 神経機能を亢進させたところ、扁桃核および海馬での OXT 分泌の増加がみられた。In vitro の実験でも、DA による視床下部の OXT 神経からの OXT 分泌促進が認められた。つぎに、DA 分泌について検討した。脳内に OXT 投与した結果、側坐核での DA 分泌が高まることを見出した。DA 分泌の促進効果は、OXT と類似のペプチドであるバソプレシン (VP) でも認められたが、その効果は OXT よりも弱かった。初代培養神経細胞を用いた解析においても、OXT による DA 分泌促進効果が認められた。この効果は、OXT 受容体の阻害剤によって抑制され、VP 受容体の一種である V1a 受容体の阻害剤による阻害効果も確認できた。またこれらの阻害剤は相乗的な効果を示すことがわかった。

(4) OXT と DA の相互作用の特異性について

STX1A KO では、社会認知機能の障害の他、物質認知機能の障害も認められる。この障害に、OXT と DA の相互作用が関与するか検討した。社会行動について行った薬理的解析と同様の手法で調べたところ、OXT も DA も物質認知機能の障害に影響を与えなかった。この結果は、OXT と DA の相互作用が社会行動に特異的に作用していることを示唆している。

(5) 社会行動の形成に対する OXT と DA の相互作用について

特殊な環境下の社会行動だけでなく、生育環境での社会行動にも OXT と DA の相互作用が関与するか検討した。単独飼育に比べると、複数のケージメイトの下では、ストレス応答が軽減される social buffering という現象が知られている。この現象に対する効果を調べた。STX1A KO において social buffering の低下がみられた。この低下に、OXT と DA の相互作用が影響をおよぼしていることがわかった。また、正常マウスに対し、OXT 受容体の阻害剤および DA 受容体の阻害剤を投与したところ social buffering の低下がみられた。これらの結果から、生育環境での社会行動に OXT と DA の相互作用が関与することがわかった。

本研究により、OXT と DA の相互作用が社会行動の制御に重要な働きをしていることが明らかにされた。近年、光遺伝学的手法を使った解析により、DA が OXT 神経の制御に関与することが報告

された。これは、我々の研究成果と一致するものである。また、シナプス機能についての研究では、シナプス関連分子が様々な神経疾患と関わることが報告されており、その詳細な作用機序の解明が待たれている。本研究で、シナプス関連分子の1つである STX1A が OXT と DA の相互作用に関わり、社会行動を制御することを示した。これは、ヒト精神神経疾患の病態の分子機構の解明につながる研究成果であると思われる。

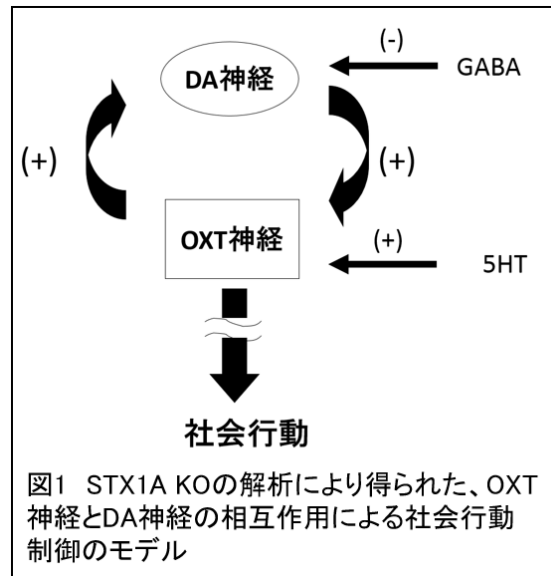


図1 STX1A KOの解析により得られた、OXT神経とDA神経の相互作用による社会行動制御のモデル

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kofuji T, Hayashi Y, Fujiwara T, Sanada M, Tamaru M, Akagawa K	4. 巻 644
2. 論文標題 A part of patients with autism spectrum disorder has haploidy of HPC-1/syntaxin1A gene that possibly causes behavioral disturbance as in experimentally gene ablated mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurosci Lett	6. 最初と最後の頁 5-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neulet.2017.02.052. Epub 2017 Feb 22.	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 -

1. 著者名 Fujiwara T, Kofuji T, Mishima T, Akagawa K	4. 巻 46
2. 論文標題 Syntaxin 1B contributes to regulation of the dopaminergic system through GABA transmission in the CNS.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Eur J Neurosci.	6. 最初と最後の頁 2867-2874
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ejn.13779. Epub 2017 Dec 8.	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 -

1. 著者名 T Fujiwara, M Sanada, T Kofuji and K Akagawa	4. 巻 138
2. 論文標題 Unusual social behavior in HPC-1/syntaxin1A knockout mice is caused by disruption of the oxytocinergic neural system	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Neurochem	6. 最初と最後の頁 117-23
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jnc.13634.	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 -

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 0件／うち国際学会 6件）

1. 発表者名 T Mishima, T Fujiwara, T Kofuji, A Saito, Y Terao and K Akagawa
2. 発表標題 Role of syntaxin1B in GABA-mediated regulation of network activities: Behavioral and neuronal analysis of fever-associated epilepsy syndromes in syntaxin1B gene-ablated mice
3. 学会等名 日本神経科学
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kofuji T, Mishima T, Fujiwara T, A Saito, Terao Y, Akagawa K
2 . 発表標題 Seizure phenotype in syntaxin1B gene knockout mice was caused by impaired GABAergic system
3 . 学会等名 日本神経科学
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 T Fujiwara, T Kofuji, T Furukawa and K Akagawa
2 . 発表標題 Syntaxin1A knockout mice showed unusual social behavior in their homecage.
3 . 学会等名 FENS2020 (国際学会)
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 T Fujiwara, T Kofuji, T Mishima, Y Terao and K Akagawa
2 . 発表標題 Unusual social behavior in HPC-1/syntaxin1A knockout mice
3 . 学会等名 日本生理学会
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 T Fujiwara, T Kofuji, T Mishima, Y Terao and K Akagawa
2 . 発表標題 Syntaxin1B contributes to regulation of the dopaminergic system through GABA transmission in the CNS.
3 . 学会等名 11th FENS Forum of Neuroscience (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Osanai M, Matsumura A, Fujiwara T, Kikuta S, Yagi T, Akagawa K.
2 . 発表標題 HPC-1/syntaxin 1A regulates the cortical signal propagation by affecting the GABAergic transmission.
3 . 学会等名 11th FENS Forum of Neuroscience (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Kofuji T, Hayashi Y, Fujiwara T, Sanada M, Tamaru M, and Akagawa K
2 . 発表標題 Five Cases of Autism Spectrum Disorder with Syntaxin1A Gene Haploidy
3 . 学会等名 AOCCN (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 T FUJIWARA, T KOFUJI, T MISHIMA, Y TERA0, and K AKAGAWA
2 . 発表標題 HPC-1/syntaxin1A regulates reciprocal feedforward interactions between DA and OXT systems, which, in turn, affect social behavior.
3 . 学会等名 SfN (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 T Kofuji, T Fujiwara, T Mishima, Y Hayashi, M Tamaru, Y Terao and K Akagawa
2 . 発表標題 Disturbance of HPC-1/syntaxin1A gene expression and variation of its gene number are highly associated with autism spectrum disorder.
3 . 学会等名 SfN (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1. 発表者名 Mishima T, Fujiwara T, Kofuji T, Terao Y and Akagawa K
2. 発表標題 A study on the seizure phenotype of syntaxin 1B gene-ablated mice
3. 学会等名 日本生理学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mishima T, Fujiwara T, Kofuji T, Terao Y and Akagawa K
2. 発表標題 A study on the behavioral and neuronal phenotype of syntaxin 1B gene-ablated mice: involvement of syntaxin 1B in the fever-associated epilepsy syndromes
3. 学会等名 日本神経科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 T Fujiwara, T Kofuji, T Mishima, Y Hayashi, M Tamaru, K Akagawa
2. 発表標題 HPC-1/syntaxin1A is one of causative gene for autistic spectrum disorder.
3. 学会等名 日本神経科学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 T Mishima, T Fujiwara, T Kofuji and K Akagawa
2. 発表標題 シンタキシン1B遺伝子欠損マウスのけいれん表現型の解析
3. 学会等名 日本生理学会
4. 発表年 2017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
--	---------------------------	-----------------------	----