

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：16401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K16384

研究課題名(和文) 隔離飼育ラットの社会性障害に対するオキシトシンの治療効果

研究課題名(英文) Therapeutic Effects of Oxytocin on Social Disorders in Socially-Isolated Rats

研究代表者

田中 健二郎 (TANAKA, Kenjiro)

高知大学・教育研究部医療学系基礎医学部門・助教

研究者番号：30552260

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では離乳後約2か月間にわたって隔離環境で飼育されたラットの社会的行動とオキシトシン産生細胞の活動レベルを解析し、幼い時期に“ひとりぼっち”で育つことが精神的な発達に及ぼす影響を明らかにした。ラットは通常、単なる物体(非社会的刺激)よりも同種の他個体(社会的刺激)により強い興味を示す。しかしながら隔離飼育された雌性ラットにおいてはこのような性質が認められなかった。また同ラットは他個体に近づく行動が少なく、社会的な関わりへの動機づけが低下していた。さらに同ラットの視床下部オキシトシン産生細胞において、同種の他個体との接触に伴う反応が正常なラットのものに比べて低下していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では成熟後の社会行動に対する生育環境の影響と、視床下部オキシトシン産生細胞の関わりが示された。これらは社会性の発達メカニズムの解明に寄与し、発達障害やそれに関連する精神疾患の病態解明に役立つ。また近年、労働人口が減少する中であって仕事や学校に行かず長期間自宅に閉じこもる若年者、いわゆる「ひきこもり」の増加が社会問題化している。本研究で用いた動物モデルは、人間のひきこもりとは異なりその多様な病態のすべてを説明するものではないが、成長過程における社会的経験が極端に乏しいという点においては共通していることから、同モデルをひきこもりに関連する脳内分子や神経回路の特定に役立たせることも期待できる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the social behaviors and the activity level of oxytocin-producing cells in rats kept in an isolated environment for about two months after weaning to clarify the effects of growing alone at an early age on their mental development. Rats are usually more interested in other individuals of the same species (social stimuli) than in simple objects (non-social stimuli). However, such properties were not observed in isolated female rats. The rats also had less access to other individuals, indicating less motivation for social engagement. We also found that, in the hypothalamic oxytocin-producing cells of the same rats, the response to contact with other individuals was reduced compared with that of normal rats.

研究分野：神経生物学

キーワード：社会行動 オキシトシン 視床下部 発達障害 ひきこもり

## 1. 研究開始当初の背景

幼若期に仲間から隔離して飼育された動物は、集団で育った動物と比べて攻撃性が高い傾向にあることが知られている。また我々はこれまでに、離乳後 2 か月間の隔離飼育がラットの不安を増強し、社会的認知能力(ある個体を別の個体と区別する脳の機能)の低下を引き起こすことを見出している。これらの知見は、幼若期の社会的隔離が感情をコントロールし仲間との関係を築くために必要な能力の獲得の機会を奪ってしまう可能性があることを示唆している。社会的な生活を営むヒトを含む哺乳類にとって他者とじゃれ合う、身を寄せ合う、あるいは言葉を交わすといった経験が生後の脳の成熟に寄与するであろうことは一般に想像される。しかしながら、それらが神経学的にどのように情動や社会性を発達させるかはまだ十分理解されていない。

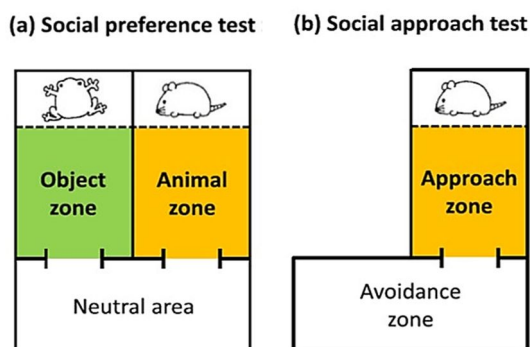
## 2. 研究の目的

下垂体後葉ホルモン的一种であるオキシトシン(OT)は子宮収縮や射乳により女性の出産や育児に重要な役割を果たすが、近年の研究からこれが脳に作用して社会行動のコントロールに役立つという新たな側面が明らかになってきた。我々はすでにラットの離乳後における隔離飼育が社会行動の基本的な構成要素のひとつである社会的認知能力を損なわせることを報告している。通常の実験用ラットは幼若期に他個体とのじゃれ合い "social play" を経験するが、その頻度は離乳後から増加し 30 日齢をピークに性的成熟を経て低下していく。隔離飼育はラットからこのような発育の過程において本来あるべき "social play" の経験を奪うものである。そこで本研究では、同モデルを用いて幼若期の社会的経験が社会性の発達に影響を及ぼすメカニズムにおける OT の関わりについて検討した。

## 3. 研究の方法

Long-Evans ラットを 23 日齢で離乳後、2 か月間にわたって単独または複数で飼育した。単独または複数で飼育された各ラットに対して社会的嗜好性試験 (Fig. 1a) および社会的接近試験 (Fig. 1b) を行った。さらに見知らぬ他個体への曝露後に脳を摘出し、免疫染色により視床下部における OT 産生細胞の Fos 陽性数を計測した。

Fig. 1

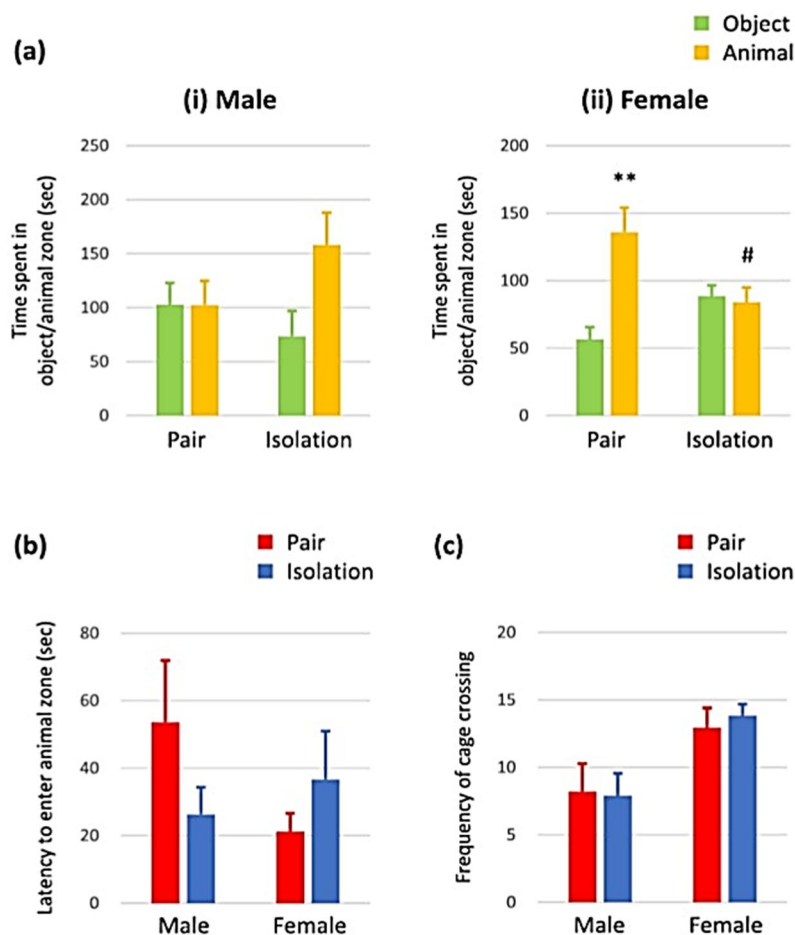


## 4. 研究成果

本研究では幼若期の社会的隔離が雌性ラットの社会行動の異常を引き起こし、社会的刺激に対する視床下部 OT 産生細胞の活動を低下させることが明らかになった。実験結果の詳細について以下に示す。

(1) 社会的嗜好性試験

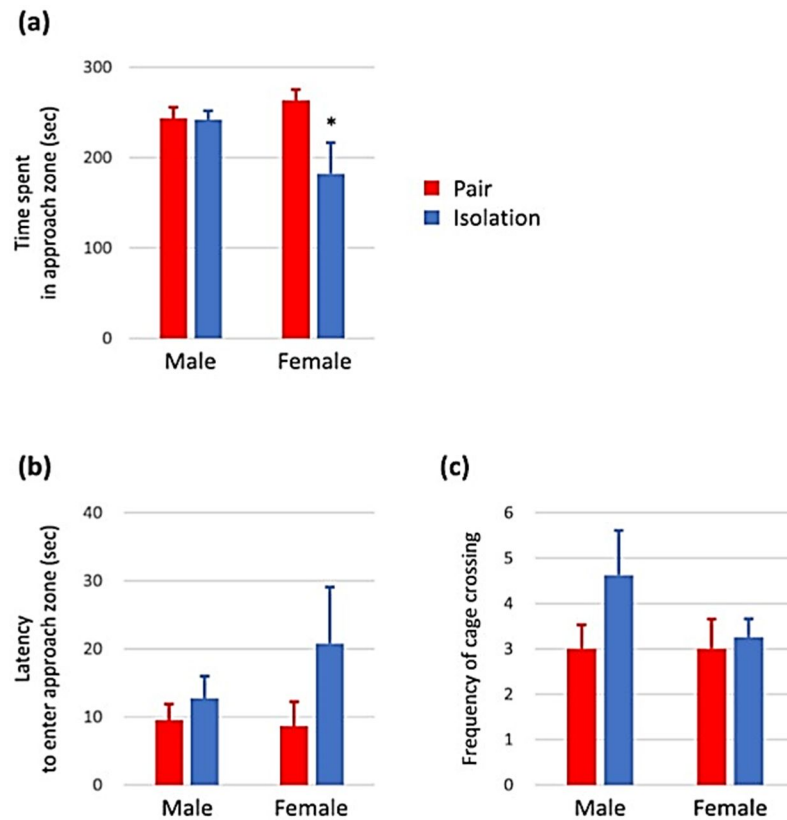
Fig. 2



隔離飼育によってメスの社会的嗜好性が損なわれた。Object/Animal zone の滞在時間からオスの単独飼育群は object (非社会的刺激) よりも animal (社会的刺激) に対してより強い嗜好性をもつ傾向が見られたが、同性の複数飼育群と比べて統計的に有意な差は認められなかった ( $F_{1,18}=3.02, p=0.09$ ; Fig. 2a-i)。一方、メスの複数飼育群は object よりも animal に対してより強い嗜好性を示したが、同様の性質は同性の単独飼育群では示されなかった ( $F_{1,24}=10.90, p<0.01$ ; Fig. 2a-ii)。各区画に入るまでの潜伏時間については、雌雄とも複数飼育群と単独飼育群の間に有意な差は認められなかった (Fig. 2b)。また区画をまたぐ頻度において両群に差はなく、隔離飼育が運動活性に及ぼす影響は認められなかった (Fig. 2c)。

## (2) 社会的接近試験

Fig. 3



隔離飼育によってメスの社会的不安が増強した。Approach zone の滞在時間においてオスの単独飼育群と複数飼育群の間に有意な差はなく、隔離飼育による社会不安への影響は認められなかった ( $t_{14}=0.10$ ,  $p=0.92$ ; Fig. 3a)。一方、メスの単独飼育群は複数飼育群と比べて Approach zone の滞在時間が有意に少なく、社会的不安の増強が認められた ( $t_{14}=2.24$ ,  $p=0.043$ ; Fig. 3a)。Approach zone に入るまでの潜伏時間については、雌雄ともに複数飼育群と単独飼育群の間に有意な差は認められなかった (Fig. 3b)。また区画をまたぐ頻度において両群の間に差はなく、隔離飼育が運動活性に及ぼす影響は認められなかった (Fig. 3c)。

## (3) 免疫組織化学

隔離飼育によって社会的刺激に対するメスの視床下部 OT 産生細胞の活動が低下した。PVN と SON における OT/Fos の各陽性細胞数、OT 陽性細胞における Fos 陽性の割合、Fos 陽性細胞における OT 陽性の割合、OT と Fos の二重陽性細胞数について Table 1 にまとめた。集団飼育群と単独飼育群の間で OT と Fos の二重陽性細胞数に顕著な差が認めら

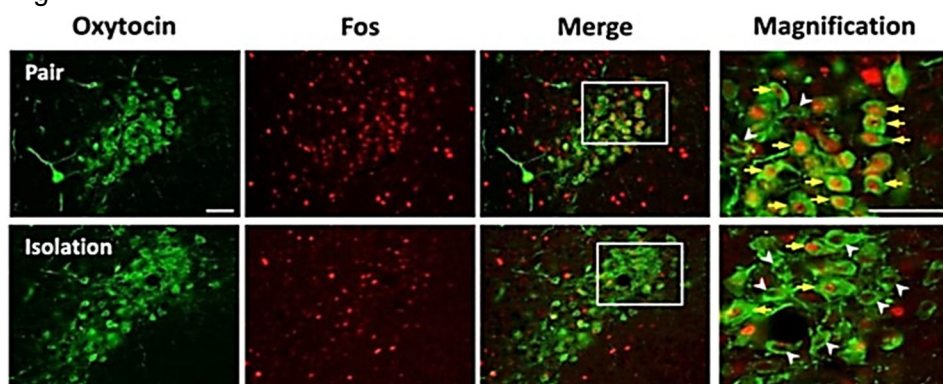
れたメスのPVNについて、典型的な染色像を Fig. 4 に示す。

Table 1

Quantitative immunohistochemical data for OT and Fos levels in the PVN				
	Male		Female	
	Pair	Isolation	Pair	Isolation
<b>OT-positive cells</b>				
Overall cell number	23.4 (±1.26)	23.6 (±3.62)	23.3 (±2.45)	23.4 (±1.87)
Fos-positive ratio (%)	71.7 (±6.32)	71.9 (±4.23)	71.4 (±2.53)	45.6 ** (±4.11)
<b>Fos-positive cells</b>				
Overall cell number	101.0 (±5.54)	87.2 (±9.51)	78.7 (±7.31)	86.8 (±5.58)
OT-positive ratio (%)	16.7 (±1.88)	19.4 (2.99)	22.5 (±3.78)	12.1 * (±0.90)
Double-positive cells	17.0 (±2.11)	16.8 (±2.45)	16.8 (±2.30)	10.6 * (±1.03)
Quantitative immunohistochemical data for OT and Fos levels in the SON				
	Male		Female	
	Pair	Isolation	Pair	Isolation
<b>OT-positive cells</b>				
Overall cell number	21.3 (±1.45)	22.4 (±1.68)	18.6 (±1.87)	17.8 (±1.62)
Fos-positive ratio (%)	83.2 (±3.24)	79.2 (±2.99)	81.9 (±1.47)	67.2 * (±4.76)
<b>Fos-positive cells</b>				
Overall cell number	75.9 (±4.01)	74.3 (±4.67)	49.7 (±5.65)	60.7 (±7.12)
OT-positive ratio (%)	23.9 (±2.68)	23.8 (1.06)	31.1 (±2.04)	19.8 ** (±0.90)
Double-positive cells	17.9 (±1.65)	17.8 (±1.60)	15.4 (±1.45)	12.4 (±1.54)

Results were analyzed by Student's or Welch's *t*-test. Values are expressed as mean ± standard error of mean. \*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ , isolated group vs. paired group ( $n = 6$  in each group). OT, oxytocin; PVN, paraventricular nucleus; SON, supraoptic nucleus.

Fig. 4



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tanaka Kenjiro, Osako Yoji, Takahashi Kou, Hidaka Chiharu, Tomita Koichi, Yuri Kazunari	4. 巻 5
2. 論文標題 Effects of post-weaning social isolation on social behaviors and oxytocinergic activity in male and female rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e01646 ~ e01646
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.heliyon.2019.e01646	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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 田中 健二郎, 大迫 洋治, 由利 和也
2. 発表標題 幼若期の隔離環境が社会行動とオキシトシン産生細胞の活動レベルに及ぼす影響
3. 学会等名 第123回 日本解剖学会総会
4. 発表年 2018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
---------	---------