

令和元年6月20日現在

機関番号：32202

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19636

研究課題名(和文) 慰め行動の神経機構の解明

研究課題名(英文) Neural mechanisms for consolation-related behavior

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) 4,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、マウスを用いた慰め行動の実験モデルを確立させその神経機構を解明することであった。マウスは同居していたマウスがストレスを受けると慰め様行動の毛繕い行動を示した。この時、帯状回、島皮質、内側扁桃体のオキシトシン受容体発現細胞が活性化されていた。オキシトシン受容体欠損雌マウスでは毛繕い行動が阻害されていた。これらのデータは、マウスの慰め様行動にオキシトシン受容体が必須であることを示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慰め行動は、相手の負の情動を理解しそれを緩和させようとする行動で、群れの形成維持に貢献していると考えられる。また、ヒトの疫学的調査で他人との関係性が死亡率に影響することが示唆されている。しかし、その神経機構の詳細は不明であった。本研究結果の結果、慰め様行動にオキシトシン受容体していること、特に、島皮質、内側扁桃体のオキシトシン受容体が関与する可能性が出てきた。

研究成果の概要(英文)：Consolation-related affiliative behaviors toward distressed conspecifics are commonly observed in humans and great apes. However, neural mechanisms remain unclear. We investigated behavioral responses toward cage mates that received social defeat stress. Mice showed allogrooming behavior toward socially defeated cage mates. Oxytocin receptor-expressing neurons in the cingulate cortex, insular cortex and medial amygdala were activated following exposures to distressed cage mates. Duration of allogrooming behavior was significantly correlated with the percentages of oxytocin receptor-positive neurons expressing Fos protein in the insular cortex and medial amygdala after exposure to distressed cage mates. Oxytocin receptor-deficient female mice showed deficits in allogrooming behavior. All these data suggest that the oxytocin receptor possibly in the insular cortex and medial amygdala facilitates allogrooming behavior toward socially distressed familiar conspecifics in female mice.

研究分野：生理学

キーワード：毛繕い行動 オキシトシン ストレス

1．研究開始当初の背景

慰め行動は、相手の負の情動を理解しそれを緩和させようとする行動で、群れの形成維持に貢献していると考えられる。また、ヒトにおいて慰め-慰められるという人間関係を保持していると疫学的に死亡率が低いことが示されている。しかし、慰めるという行動の神経機構の詳細は分かっていない。一方、神経ペプチドのオキシトシンが社会的行動を促進することが示されていた。このオキシトシンの作用機序もその詳細は不明であった。

2．研究の目的

本研究の目的は、社会的に傷ついた仲間に対して慰め様行動である毛繕い行動を示すというマウスの慰め行動モデルを確立させ、本モデルを使用して毛繕い行動を示しているときにオキシトシン受容体発現細胞が活性化されるかを明らかにし、さらに、オキシトシン受容体欠損動物を用いて毛繕い行動におけるオキシトシン受容体の働きを明らかにすることであった。

3．研究の方法

C57BL/6J マウス、オキシトシン受容体 Venus ノックインマウス、オキシトシン受容体ノックアウトマウスを用いた。

離乳後、2匹ペアにして飼育し、一方のマウスにストレス負荷を加え、元のケージに戻した。ストレスを負荷されて戻ってきた同居マウスに対する行動を観察した。ストレス負荷としては、社会的敗北ストレスを用いた。社会的敗北ストレスは、攻撃性が強い CD1 マウスのホームケージのなかにいれることで加えた。CD1 マウスのホームケージに入れられると、CD1 マウスから攻撃行動を受ける。攻撃行動を受けたマウスは定型的な敗北姿勢を示した。社会的敗北ストレスを受けたあと、ケージ仲間がいるホームケージに戻した。ストレスを受けて戻ってきたケージ仲間のマウスに対して示す行動を観察した。

社会的敗北ストレスを負荷されたケージ仲間のマウスに対し毛繕い行動を行っているときに活性化されるニューロンを同定する目的で、ニューロン活動の指標である Fos 蛋白質の発現を定量化した。Fos 蛋白質の発現は特異的抗体を用い免疫組織化学的に検出した。この方法でオキシトシン受容体発現細胞が活性化されるかを検討した。オキシトシン受容体発現細胞は、オキシトシン受容体遺伝子プロモータの制御下で Venus 蛍光蛋白質を発現するオキシトシン受容体 Venus ヘテロノックインマウスを用い同定した。

オキシトシン受容体の役割りを検討する目的で、社会的敗北ストレスを受けたケージ仲間のマウスに対するオキシトシン受容体ノックアウトマウスの行動を観察した。

4．研究成果

(1) 慰め行動の実験モデルの作成

マウスを用いた慰め行動の実験モデルの作成を行った。すなわち、離乳後成熟するまで同居させた後に、同居相手に対して慰め様行動を示すのかを検討した。離乳後成熟するまで同居させ、社会的敗北刺激を加え、その後、同居していたマウスがいるケージに戻すという操作を行った。すると、社会的敗北刺激を受けて戻って来たマウスに対して、ケージ仲間のマウスは毛繕い行動を示した。これに対し、匂い嗅ぎ探索行動は、社会的敗北刺激を受けて戻されたマウスに対して行った時間と、社会的敗北を加えずに戻したマウスに対して行った時間とで有意な差はなかった。齧歯動物において毛繕い行動はストレス緩和作用があることが示されている。従って、ストレスが加わったケージ仲間に対する毛繕い行動は、慰め行動である可能性がある。

(2) 慰め様行動とオキシトシン受容体発現細胞の活性化

次に、慰め様行動中にオキシトシン受容体系が活性化しているかを検討する目的で、オキシトシン受容体発現ニューロンにおける Fos 蛋白質の発現を検討した。この実験にはオキシトシン受容体発現細胞が蛍光蛋白質 Venus 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。社会的敗北ストレスを負荷したケージ仲間に曝すと、ストレス負荷マウスに対し毛繕い行動を示し、帯状回、島皮質、内側扁桃体におけるオキシトシン受容体発現ニューロンにおける Fos 蛋白質発現が増加した。さらに、ストレス負荷マウスに対する毛繕い行動を示した時間が長い個体ほど、島皮質と内側扁桃体において Fos 蛋白質を発現するオキシトシン受容体発現細胞の割合が高値であった。帯状回、島皮質、扁桃体は、ヒトで他個体の痛みに対する共感に關する領域であると報告されている領域である。

(3) 毛繕い行動におけるオキシトシン受容体の役割

慰め様行動におけるオキシトシン受容体の関与を検討する目的で、オキシトシン受容体遺伝子欠損マウスの行動を検討した。オキシトシン受容体欠損マウスにおいては、社会的敗北ストレスを受けた仲間マウスに対する毛繕い行動が有意に減少していた。このデータは、オキシトシン受容体は仲間マウスに対する毛繕い行動に必須であることを示唆している。

本研究において、マウスは、よく見知った個体が社会的敗北ストレスを受けると、ストレスを受けた個体に対し、毛繕い行動を行うことが示された。毛繕い行動は齧歯動物においてストレス緩和作用があると報告されている。従って、ストレスを受けた個体に対する毛繕い行動は慰め様行動である可能性がある。さらに、この時、帯状回、島皮質、内側扁桃体におけるオキシトシン受容体発現細胞が活性化しており、オキシトシン受容体欠損マウスでは毛繕い行動が阻害されていた。これらのデータから、ストレスを受けた他個体に対する慰め様行動にオキシトシン受容体、特に島皮質、内側扁桃体のオキシトシン受容体が関与している可能性が出てきた。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

T Onaka, Y Takayanagi, Role of oxytocin in the control of stress and food intake. 2019; 31: e12700. doi: 10.1111/jne.12700. 査読有

N Nasanbuyan, M Yoshida, Y Takayanagi, A Inutsuka, K Nishimori, A Yamanaka, T Onaka, Oxytocin-Oxytocin Receptor Systems Facilitate Social Defeat Posture in Male Mice. 2018; 159: 763-775. doi: 10.1210/en.2017-00606. 査読有

〔学会発表〕(計 2 件)

M Yoshida, M Matsumoto, S Okabe, A Inutsuka, Y Takayanagi, T Onaka, Indispensable role of the oxytocin receptor for allogrooming behavior toward socially distressed cage mates in female mice. 13th World Congress on Neurohypophysial Hormones, 2019.

松本まきや, 吉田匡秀, 犬束歩, 高柳友紀, 尾仲達史, 他個体に対する毛繕い行動中のオキシトシン受容体発現細胞の活性化、第 95 回日本生理学会大会、2018.

6 . 研究組織

研究協力者

研究協力者氏名：松本まきや

ローマ字氏名：Makiya Matsumoto