

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K07805

研究課題名（和文）「私に近づくあなたは誰？」～嗅覚を介した社会的動機づけの形成機構の解明

研究課題名（英文）Mechanisms of Social Motivation Formation via the Sense of Smell

研究代表者

甲斐 信行 (Kai, Nobuyuki)

獨協医科大学・医学部・助教

研究者番号：50301750

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）：本研究ではラットを用いて、社会的動機づけと社会性記憶の形成に役割を果たすモノアミン神経伝達回路の解明に取り組んできた。その結果、セロトニン神経の破壊とドパミン補充の両方の処置を受けたラットが他の個体に対して、捕食者に示す反応に似た強い忌避行動（ジャンプや逃走）を示す神経回路基盤を明らかにして、セロトニンやドパミンで修飾される前嗅核腹側尾部の神経活動が、同種個体を忌避する異常な社会的動機づけを司ることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

コミュニケーションの際に個体が相手からの情報をもとに自らの行動を変化させたり相手を記憶しようとしたりする社会的動機づけが形成されるメカニズムは不明である。本研究では、社会的動機づけや社会性記憶を形成する脳の内的状態が外部刺激の影響により変化する仕組みを明らかにする目的の下で、ラットの嗅覚を介したコミュニケーションに関わる神経回路において感覚受容の一次中枢（嗅球）と情動に関わる脳領域（視床下部の乳頭体前核）の間に位置する前嗅核が、同種個体を忌避する異常な社会的動機づけを司ることを見出した。本研究により社会的動機づけがコミュニケーションと社会生活に果たす役割の一端が明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：In this study, we have used rats to elucidate the monoamine neurotransmitter circuits that play a role in the formation of social motivation and social memory. The results revealed the neural circuitry basis for the strong aversive behaviors (jumping and running away) that rats treated with both serotonin nerve destruction and dopamine supplementation (monoamine-treated rats) exhibit toward other individuals, similar to the responses they show toward predators. We found that serotonin and dopamine-modulated neural activity in the ventral tail of the anterior olfactory nucleus is responsible for the abnormal social motivation to avoid homologous individuals.

研究分野：神経行動学

キーワード：社会的動機づけ 社会性記憶 捕食者 ドパミン セロトニン 前嗅核

1. 研究開始当初の背景

感覚情報を介した非言語コミュニケーションは、ヒトや動物の社会性行動に重要な役割を果たす。嗅覚の発達した齧歯類では、相手の発する嗅覚的信号(フェロモン)を介して相手の種類(捕食者かどうか)や性別、生殖能力、最近の栄養摂取の履歴など多くの情報がもたらされる。しかし、得られた情報を元に当事者が接近や忌避を含むどのような社会性行動をとるかを意思決定する要因になる社会的動機づけ(ソーシャルモチベーション)の形成機構は不明な点が多い。また、社会的動機づけは特定の相手を覚える社会性記憶の形成に働くと考えられるが、その仕組みはほとんどわかっていない。動物が出会う相手に接近するか、あるいは警戒し忌避するかはどのように決まり、記憶されるのだろうか?

2. 研究の目的

(1) 概要

動物の社会行動の一つである敵対行動(agonistic behavior)は、他者との敵対関係で生じる攻撃や防御、服従行動を意味する。これらの行動にはセロトニン(5-HT)かドパミン(DA)、またはその両方が関与することが、多くの動物種で知られている。動物が他者と関係を持つ上で、敵対行動の制御は大きな役割を果たすと考えられるが、とくに哺乳類では、5-HTやDAが敵対行動の制御に働くメカニズムは解明が進んでいない。そこで、本研究では5-HTやDAが脳のどこに作用して敵対行動を起こすのかを、ラットを使って調べた。

(2) 詳細

レジデント・イントルダ(RI)試験は、ラット、サル、ゼブラフィッシュなどの実験動物において、最も広く用いられている敵対行動のテストの一つである。このテストでは、居住者の住んでいるケージに入れられた侵入者と居住者との間で、自発的かつ自然な敵対行動が互いに誘発される。敵対行動は、観察により種々の行動要素に分類され、そのうちの幾つかの要素(例:直立姿勢)は、相手に対してシグナルを送るディスプレイとなる。相手からのこれらの行動シグナルに対応して、神経伝達や神経内分泌反応によって、敵対行動が引き出される。これまでに、5-HTやDAの他に、グルタミン酸、ガンマ-アミノ酪酸、アデノシン、神経ペプチドなど数多くの神経伝達物質が、RI試験における敵対行動に関わることが知られている。

これまでの研究から、敵対行動の神経伝達において5-HTとDAは機能的に相反する役割を果たすことが示されている。5-HTニューロンの投射部位における5-HTシグナルの低下は、攻撃的行動を促進させることが知られている。一方、中脳辺縁系のDAレベルの増加は攻撃的行動の増加と関連している。さらに、中脳辺縁系のDA放出の増加は防衛行動や服従行動の増加にも関連している。このように、5-HTは攻撃的な行動を抑制する一方で、DAは敵対行動を誘発するように見える。そこで私は、脳内における5-HTとDAバランスの変化が、攻撃的行動の発現にどのような影響を与えるかという点に興味を持った。

しかしながら、5-HT系とDA系の機能的相互作用の神経機構については、ほとんど知られていない。そこで本研究ではその機構を明らかにする目的で、5-HT神経毒である5,7-dihydroxytryptamine (5,7-DHT)をラットの背側および正中縫線核(DRNとMRN)に注射して、5-HT神経を選択的に破壊した。さらに、DA前駆体であるL-DOPAを、RI試験の直前に、5-HT神経を破壊した居住者ラットに投与して、5-HT神経破壊とDA補充がRI試験における居住者ラットの敵対行動に及ぼす効果を検討した。RI試験後、居住者ラットの神経活性化を、脳領域のc-Fos免疫組織化学的染色法を用いて調べた。その結果、5-HT神経破壊とDA補充の両方を受けた群(5-HT,DA群)では、異常な敵対行動の誘発とそれに伴う前嗅核の腹後部(AOVP)の神経活性化が観察された。そこで、興奮性神経毒の局所投与によりAOVPの神経細胞を両側性に除去した5-HT,DA群のRI試験を行って、この核の神経活性と異常な作動行動の誘発の因果関係を明らかにしようとした。

3. 研究の方法

(1) RI試験

今回私は、詳細な行動観察が可能な大型ケージ内で居住者ラットが侵入者に対して示す社会性行動を調べる実験系を新たに開発し、その手法は本研究におけるRI試験において活用された(図1)。

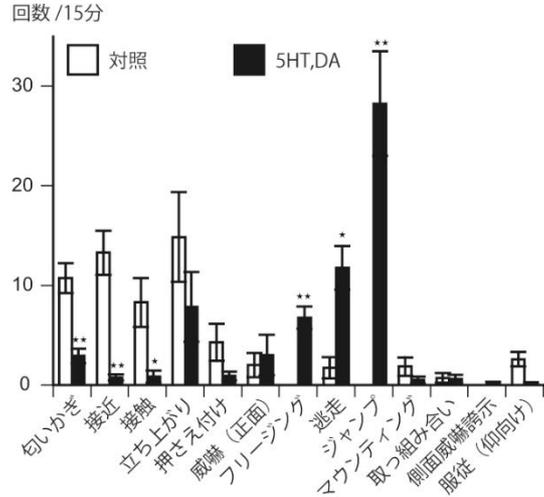


図 1 . 大型ケージを用いた社会性行動の解析

(左) 大型ケージ (幅 1m、奥行と高さが 50cm) を用いた行動観察。前面からラットの行動を CCD カメラで録画し、のちに解析を行う。(右) 5HT,DA 群 (5-HT 神経破壊と DA 補充) と対照群の比較に用いた社会性行動。各行動の定義は Blanchard et al. Behav Biol. 1977 (PMID:562152), Koolhaas et al. J Vis Exp. 2013 (PMID: 23852258) を参考にした。

(2) c-Fos 免疫組織化学的染色

RI 試験の 2 時間後にラットを灌流固定して c-Fos の免疫染色を行い、試験時の神経活動が未処置の対照群に比べて 5HT,DA 群で上昇している可能性のある部位を網羅的に 23 か所探索した。

(3) AOVP 神経細胞の両側性除去の影響検討

興奮性神経毒であるイボテン酸を両側 AOVP にあらかじめ局所注入された 5-HT,DA 群の RI 試験を行い、対照群であるイボテン酸処置無しの 5-HT,DA 群と社会性行動を比較した。

4 . 研究成果

RI 試験の結果、5-HT,DA 群の居住者ラットは新奇な侵入者ラットに対してジャンプや逃走の激しい忌避行動を起こした(図 2 . A, B)。この行動は侵入者無しでは起こらず、社会性行動だと考えられた。類似のジャンプや逃走は、捕食者が接近した時の野生ラットや中脳中心灰白質の刺激で起こることが知られている。そこで忌避行動を起こした 5-HT,DA 群のラットで神経活動が上昇している領域を c-Fos の免疫染色で調べると、前嗅核 (図 2 . C) と乳頭体前核、中脳中心灰白質で陽性細胞数の増加が認められた。この 3 か所は神経連絡があり、捕食者の匂い刺激で活動が上昇することが知られている。以上の結果から、5-HT 神経破壊と DA 補充の両方を受けた結果忌避行動が亢進したラットでは、同種の匂いに対する社会性行動の発現を担う神経回路上の情報が途中で、捕食者に対する社会性行動を誘発する回路に乗り換えてしまったと考えた。そこでその仕組みを追跡して同種への忌避的な社会的動機づけの形成メカニズムを調べることを着想した。その目的のため、今回 c-Fos の増加が認められた部位の中で感覚 (嗅覚) 入力に最も近いと考えられる前嗅核を破壊してモノアミン処置を行ったところ、忌避行動が顕著に低下する結果 (図 2 . D) が得られた。

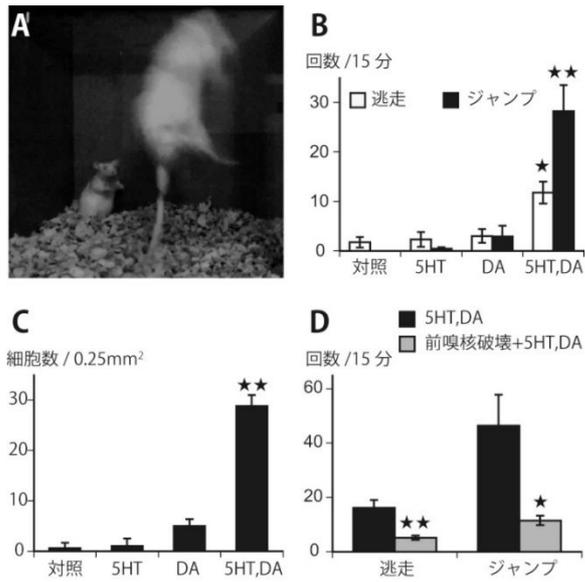


図 2 . RI 試験におけるモノアミン神経操作の影響

(A) セロトニン神経毒 (5,7-DHT) の縫線核注入と l-ドパの腹腔投与の両方を受けたラットのジャンプ行動。奥は侵入者ラット。(B) テスト中の逃走とジャンプの回数。5HT と DA はそれぞれセロトニン神経破壊又はドパミン補充の単独処置群を示す。(C) 前嗅核におけるテスト 2 時間後の c-Fos 陽性細胞数。(D) 神経毒 (イボテン酸) による前嗅核の破壊がモノアミン処置誘発性の忌避行動に及ぼす影響。

以上の結果からセロトニンやドーパミンで修飾される AOVp の活動性が、同種個体を忌避する異常な社会的動機づけを司ることが明らかとなった。この研究成果は、私が責任兼筆頭著者の英語原著論文として 2021 年に "Brain Structure and Function" 誌に発表され、当初の目的を達成することができた。

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 0件）

1. 著者名 Kai Nobuyuki, Ueda Shuichi	4. 巻 226(4)
2. 論文標題 Induction of aberrant agonistic behavior by a combination of serotonergic and dopaminergic manipulation in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Structure and Function	6. 最初と最後の頁 1253-1267
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00429-021-02238-3	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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 甲斐信行
2. 発表標題 モノアミン神経伝達を介した敵対行動に関わる脳部位の解析
3. 学会等名 第125回 日本解剖学会総会・全国学術集塊
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 甲斐信行
2. 発表標題 Ethological and histological analysis of intra-specific defensive rage induced by monoaminergic manipulation.
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2021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
---------	---------