

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：32202

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K22475

研究課題名（和文）ラットを用いた羨望・嫉妬様行動の神経機構の解明

研究課題名（英文）Discrimination of social reward inequalities in rats

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） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：ラットを幼若期から繰返し撫でることで、ラットが撫でたヒトを区別して追従するといったペット様行動をとる。この動物モデルを利用し、馴れた実験者を社会的報酬として、社会的報酬の不平等をラットが識別できるか検討した。目の前で他個体のみを撫でるという社会的報酬の不平等をラットは識別し、特殊な超音波発声を行った。オキシトシン受容体の阻害実験により、愛着行動の発現にオキシトシン受容体は必須ではないことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

不平等を嫌う感情や特定の相手との排他的関係を求める嫉妬感情は社会的規範・道徳性の起源に繋がる感情と考えられ、社会を構築するのに基盤的な社会的情動である。しかし、羨望・嫉妬の感情がどの程度生得的で生物学的基盤をもつものなのか、あるいは、社会的文化的に形成されるものかは分かっていなかった。本研究により集団生活を行う齧歯動物において社会的報酬の不平等を識別することが明らかとなり、その生物学的基盤を探求する道が開けた。

研究成果の概要（英文）：After receiving stroking stimuli repetitively from an early age, rats exhibit pet-like behaviors, such as distinguishing and following the human who have petted them. Using this animal model, we examined whether rats can discriminate inequality in social rewards. In this model, interaction with a familiar experimenter was used as a social reward. In the present study, rats received repeated stroking stimuli after weaning. In a social inequality condition, only other individuals received stroking stimuli in front of them. Rats emitted a special type of ultrasonic vocalizations in this situation while rats emitted 50 kHz calls, indicative of the appetitive state, with an affiliative human in front of them. All these data suggest that rats could discriminate social inequality conditions. Experiments with an oxytocin receptor antagonist suggested that the oxytocin receptor is not essential for expression of affiliative behaviors.

研究分野：生理学

キーワード：愛着様行動 羨望

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ヒトは、他個体が自分よりもいい思いをしていると、羨望を感じ不快に思う。この感情は高次の社会的感情で、不平等嫌悪に関わる感情の一つと考えられる。また、自分と特別な絆関係にあるヒトが別のヒトに愛情を注ぐのを見ると嫉妬を感じる。不平等を嫌う感情や特定の相手との排他的関係を求める嫉妬感情は社会的規範・道徳性の起源に繋がる感情と考えられ、社会を構築するのに基盤的な社会的情動である。しかし、羨望・嫉妬の感情がどの程度生得的で生物学的基盤をもつものなのか、あるいは、社会的文化的に形成されるものかは分かっていない。

申請者はラットを幼若期から繰り返し撫でることで、ラットがペット様行動をとることを見出した。即ち、離乳後に繰り返し快の撫で刺激を与えると、ラットは撫でた実験者を他の実験者と区別するようになり、撫でた実験者を選択的に追従するようになる。この動物を用いることで、ペット動物が時に示すと思われるような飼育者からの愛情に関わる社会的報酬に関する羨望、嫉妬実験の構築ができるのではないかと考えた。

一方、イヌを用いたペットとの愛着関係の機構の研究から、愛着行動とオキシトシン系との間に正のフィードバックがあることが報告されている。即ち、愛着行動はオキシトシン系を活性化し、オキシトシン系の活性化は愛着行動を促進させる(Nagasawaら *Science* 2015)。また、ヒトでオキシトシンを投与すると羨望が促進したと報告されている。しかし、ペット化したラットにおける羨望・嫉妬行動、愛着様行動におけるオキシトシン受容体系の働きはわかっていなかった。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、ラットが社会的報酬の不平等を識別できるのかを明らかにし、識別するとしたらこの識別にオキシトシン受容体が必須なのかを明らかにすることであった。

このために、離乳後に繰り返し撫で刺激を加えることによりペット様の行動を示すラットを作成した。そして、撫で刺激を加えた実験者との交流を社会的報酬とした。ペット様ラットの目前で撫で刺激という社会的報酬を他のラットに加えることで、社会的報酬の不平等状況を作り出した。そして、ペット様ラットがこの社会的不平等状況を識別するかを検討した。これにより、社会的報酬の不平等に対する羨望・嫉妬のラット実験モデルの構築を試みた。

さらに、この実験系を用いて親和的な行動がオキシトシン系に依存するかを検討することも目的とした。

### 3. 研究の方法

ペット化ラットを作成するために、離乳後から毎日、撫で刺激を加えた。撫で刺激を加えて発声する声を毎週録音した。発声音は周波数解析を行った。80匹の動物を離乳後から撫で刺激を加え、生後6週目で撫で刺激に対する快の情動発声である50 kHz超音波発声を計測した。超音波発声の数の上位34匹の個体を選択した。これらの個体を用いて、これらの個体のケージの前で、他の個体を撫でたときの超音波発声を解析した。さらに、空気を吹き付けたときに発声する22 kHzの超音波発声と比較検討した。

### 4. 研究成果

ラットを離乳後から毎日繰り返し撫でたところ、撫で刺激に対し快の情動発声である50 kHz超音波発声を示すようになった。更に、このラットは実験者に対し愛着様行動を示した。即ち、離乳後に繰り返し快の撫で刺激を与えると、ラットは撫でた実験者を他の実験者と区別して、撫で

た実験者に対し選択的に接近するようになった。この時、ラットは50 kHzの快の情動を示す超音波を発声した。このペット化したラットの目前で、実験者が別のラットを撫でた。すると、それを観察したペット化ラットは31 kHzの特殊な超音波発声を示した。ペット化したラットは、実験者が目の前にいるだけでは、このような超音波発声をしなかった。従って、自分が快の撫で刺激を受けていないという期待の裏切りによる不快(失望)だけではなく、他ラットが快の情動刺激を受けていること(羨望) 或いは、実験者が他ラットを撫でること(嫉妬)を認識していると考えられた。

そこで、次に、別個体への快刺激を観察することによる発声が、羨望によるものか嫉妬によるものかを検討する実験を行った。ここでは嫉妬を「愛着関係が形成された相手が別個体に愛着行動を示すことで起きる感情で、3者間の関係性で生じるもの」と定義した。そこで、この31 kHz発声が、愛着関係が築かれた特定の実験者との間でのみ生じるのかを検討した。即ち、愛着関係が形成されていない別の実験者が目前で他のラットを撫でた場合にはこの発声を起こさないのかを検討した。目の前にいるのが愛着関係を形成した実験者の場合は快の50 kHz超音波発声を示した。別の実験者では有意には示さず、ラットは目の前にいる実験者を区別できていることが考えられた。これに対し、愛着関係を形成した実験者が別ラットを撫でて、別実験者が別ラットを撫でて、31 kHzの超音波発声を行った。従って、ペット化したラットは他個体が社会的な報酬を受けていることを認識し、この状況で31 kHzの超音波発声を行うことが分かった。従って、この発声は羨望の状況で行うものである可能性が考えられた。また、この超音波発声はこのラットを孤独の状況にしても示した。

次に、ペット化したラットを用い、羨望状況における超音波発声、実験者に対する愛着様行動がオキシトシン受容体に依存するかをアンタゴニスト投与実験で検討した。オキシトシン受容体アンタゴニストを投与しても、31 kHz超音波発声と実験者に対する接近行動は有意には減少しなかった。従って、オキシトシン受容体は羨望、愛着様行動の発現には必須ではない可能性が考えられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Okabe Shota, Takayanagi Yuki, Yoshida Masahide, Onaka Tatsushi	4. 巻 26
2. 論文標題 Novel 31-kHz calls emitted by female Lewis rats during social isolation and social inequality conditions	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 106243 ~ 106243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2023.106243	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 -
1. 著者名 Matsumoto Makiya, Yoshida Masahide, Jayathilake Buddhini Wimarsha, Inutsuka Ayumu, Nishimori Katsuhiko, Takayanagi Yuki, Onaka Tatsushi	4. 巻 33
2. 論文標題 Indispensable role of the oxytocin receptor for allogrooming toward socially distressed cage mates in female mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neuroendocrinology	6. 最初と最後の頁 e12980
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jne.12980	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 -
1. 著者名 Takayanagi Yuki, Onaka Tatsushi	4. 巻 23
2. 論文標題 Roles of oxytocin in stress responses, allostasis and resilience	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 150 ~ 150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23010150	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 -
1. 著者名 Onaka Tatsushi, Takayanagi Yuki	4. 巻 33
2. 論文標題 The oxytocin system and early life experience dependent plastic changes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neuroendocrinology	6. 最初と最後の頁 e13049
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jne.13049	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 -

1. 著者名 Okabe Shota, Takayanagi Yuki, Yoshida Masahide, Onaka Tatsushi	4. 巻 11
2. 論文標題 Post-weaning stroking stimuli induce affiliative behavior toward humans and influence brain activity in female rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3805
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-83314-w	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 -

1. 著者名 Inutsuka Ayumu, Ino Daisuke, Onaka Tatsushi	4. 巻 136
2. 論文標題 Detection of neuropeptides in vivo and open questions for current and upcoming fluorescent sensors for neuropeptides	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Peptides	6. 最初と最後の頁 170456 ~ 170456
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.peptides.2020.170456	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 -

1. 著者名 Okabe Shota, Takayanagi Yuki, Yoshida Masahide, Onaka Tatsushi	4. 巻 10
2. 論文標題 Gentle stroking stimuli induce affiliative responsiveness to humans in male rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-66078-7	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3件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 尾仲達史、岡部祥太、高柳友紀、吉田匡秀
2. 発表標題 思春期接触刺激と愛着形成
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会・全国学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松本まきや、吉田匡秀、岡部祥太、犬束歩、高柳友紀、尾仲達史
2. 発表標題 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
3. 学会等名 日本行動神経内分泌研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Onaka T
2. 発表標題 Diverse actions of oxytocin in the control of social behaviors under stressful conditions.
3. 学会等名 The 5th Meeting of the Japan Branch of International Neuropeptide Society International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019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
---------	---------