

機関番号：32701

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2008～2010

課題番号：20688012

研究課題名(和文) 動物の幼少期環境の整備に向けた分子神経行動学的研究

研究課題名(英文) Neuromolecular and behavioral studies for management of developmental animals.

研究代表者

菊水健史 (KIKUSUI TAKEFUMI)

麻布大学・獣医学部・教授

研究者番号：90302596

研究成果の概要(和文)：

動物は母子間の絆を基に、仔の正常な社会性の発達がエピジェネティックなメカニズムを介してなされることが知られつつある。筆者らは早期に母子間を分離する早期離乳によって、不安行動の上昇、攻撃性の上昇と共にストレス内分泌反応は亢進することを明らかにしてきた。またこれら行動変化に伴い、ミエリン形成の早期化、海馬神経新生の低下、前頭葉における脳由来神経栄養因子(BDNF)の発現量の低下を見出してきた。さらに、早期離乳された仔マウスにおける48時間以上にわたるグルココルチコイドの上昇を認め、これが早期離乳による不安増強の原因因子であることを同定し、このグルココルチコイドは前頭葉における永続的な高グルココルチコイド状態を誘導することを明らかにしてきた。これらことから、母子間の絆の略奪をもたらす動物の社会性や情動行動の発達への影響は多大であり、またこれら背景には高グルココルチコイドが関与することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：

Disruption of the mother-pup interaction changes the physiology and behavior of pups via epigenetic modifications. We have demonstrated that early weaning results in a persistent increase in anxiety-like and aggressive behavior in adult mice. Early-weaned mice also showed higher hypothalamic-pituitary-adrenal activity in response to novelty stress. Neurochemically, early-weaned male mice, but not female mice, showed precocious myelination in the amygdala, decreased brain-derived neurotrophic factor protein levels in the hippocampus and prefrontal cortex, and reduced bromodeoxyuridine immunoreactivity in the dentate gyrus. The early weaned mice showed higher corticosterone response more than 48 hours, and this increment of corticosterone caused many aspects of early-weaning phenomena. Thus higher glucocorticoid secretion in the developmental period has a great impact on brain development.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	9,000,000	2,700,000	11,700,000
2009年度	6,200,000	1,860,000	8,060,000
2010年度	3,700,000	1,110,000	4,810,000
年度			
年度			
総計	18,900,000	5,670,000	24,570,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：畜産学獣医学・基礎獣医学基礎畜産学

キーワード：早期離乳、BDNF、コルチコステロン、メチル化

1. 研究開始当初の背景

様々な動物で、初生期環境の粗悪化が、その個体の成長後に重大かつ継続的な問題を引き起こす原因となる。例えば成長抑制や免疫機能の低下などの生理学的変化に加え、行動様式も大きく変容し、不安や常同行動、攻撃性の上昇などが観察される。急速に変化する現代社会では、ヒトのみならず動物がその進化過程で獲得した本来の生活様式から逸脱した環境下に置かれており、特に動物の繁殖育成の過程では、幼少期環境が管理できる状況にあることが、逆に不適切な管理に起因する成長後の障害の原因であると指摘されている。申請者らはこれまで発達期におけるストレスや母子関係の粗悪化がその後の社会性や情動行動を不適切化し、過剰なストレス応答などの原因となることを証明してきた。このことは動物の管理と福祉の観点からも大きな意味をもつものである。しかし、その背景としての分子神経科学的基盤はほとんど明らかとされておらず、これら基礎研究の遅れが、発達期における適切な社会環境の整備や、障害が生じた場合の対処方確立の弊害となっている。そのため幼少期ストレスによる永続的な情動・社会行動の変容の神経科学的基盤の解明は現代社会における急務の課題といえよう。特に動物の発達段階を制御可能な獣医・畜産領域において現在まであまり着目されてこなかったこれら観点は、動物の生産性、行動管理、さらには福祉の観点からも、今後の本領域における必要性は非常に高いと思われる。

海外におけるラットの研究により、生後2週間に母ラットの母性行動の良し悪しが、海馬におけるグルココルチコイド受容体の発現をエピジェネティックに変化させることが示されている。申請者らは以下3つの理由からげっ歯類の離乳期に着目して研究をおこなってきた。1) 情動行動や社会性の発達に深い関与が指摘されているセロトニン神経系が発達する 2) 情動社会性の制御に必須の大脳皮質前頭前野の発達時期である 3) 伴侶動物や産業動物では早期に離乳されることで問題行動の発生率が上昇すること、である。

これまでの研究により、申請者らは生後3週に通常離乳された動物とそれより1週間早期に離乳された動物における成長後の行動変化および中枢神経の変容の追跡を行った。その結果、通常離乳された動物に比べ、早期に離乳されたマウスおよびラットでは不安行動の上昇・ストレス反応性の亢進、攻撃行動の上昇が認められた。特にストレス応答の亢進は成獣でより大きくなっており、動物の生産性や福祉の観点からも非常に意義が高い。またメス動物においては母性行動の低下が

認められた。母性行動は幼少期に母親からどれだけ加護を受けたかの経験によって成長後の母性行動の良し悪しが決まる、いわゆる遺伝子によらない形質伝播が知られており、早期離乳マウスにおける母性行動の低下は後継世代での母性行動の低下と不安行動の上昇が示唆される。つまり単世代における母子関係の障害がその後の世代においても行動と中枢神経系の変容を引き起こす可能性が示された。

2. 研究の目的

本研究の目的は、幼少期社会環境による情動と社会性の発達に関する分子神経科学的基盤を明らかにし、発達に重要な母性因子の同定と、その代替法を見出すことにある。

1) 早期離乳による BDNF 低下メカニズムの解明：早期離乳によるストレスがどのように前頭前野における BDNF の低下を導くかのメカニズムの解明を目指す。具体的には① BDNF の発現制御領域における DNA 修飾の解析、②早期離乳ストレスにより誘導される脳内因子の探索、の2点を明らかにする。BDNF 発現調節を行う P3 領域は DNA メチル化酵素である MeCP2 の結合サイトであることが近年明らかとなった。これら発現制御領域の解析を行うことで、早期離乳による永続的な BDNF 分泌低下のメカニズムが明らかとなる。また早期離乳ストレスによって脳内で誘導される分子の同定については、神経細胞活性化マーカーの FOS を指標に、ストレス反応にかかわる脳内部位を絞り込み、関連物質の特性を調べる。

2) 早期離乳により略奪される因子の探索：早期離乳マウスにおいて永続的な不安行動の増加が認められるが母親から受ける加護の略奪において、どのような因子の相互作用が情動行動の発達に重要であるかの探索を行う。具体的には早期離乳群に想定される略奪因子を回復させ、成長後の不安行動ならびに前頭前野 BDNF 発現量を調べる。社会的因子としては、母乳、毛づくろい行動、母性フェロモンなどが考えられる。これらのことより、母親から受ける社会因子の重要性が同定され、さらに早期離乳された動物にそれら因子を戻すことで母性の代替法の確立が可能となる。

3) 社会的代替法の確立：早期離乳された動物における不安行動の上昇を他の社会パートナーの導入や飼育環境の改善によって緩解する方法を見出す。具体的には母親に代わる代理母あるいは父親との同居によって早期離乳による成長後の不安行動ならびに前頭前野 BDNF 発現量への影響を調べる。母親以外の社会的パートナーの存在で不安行動が緩解可能となれば、ヒトや動物における

早期離乳された場合の社会的改善法に対して大きく期待される。

3. 研究の方法

1) 早期離乳による BDNF 低下メカニズムの解明: BDNF の各プロモータ領域における mRNA 発現を比較すると共に、発現低下の認められたプロモータ領域の DNA 修飾パターンを調べる。具体的には前頭前野の BDNF 含有細胞をマイクロダイセクションし、DNA を抽出、バイサルフェートシークエンス法により、メチル化の有無を同定する。またこれら発現調節部位に関しての DNA 配列情報はすでに他の研究者から報告されている情報を用いる。

次に、早期離乳ストレスによって脳内で誘導される分子の同定を試みる。具体的には神経細胞活性化マーカーの FOS を指標に、ストレス反応にかかわる脳内部位を絞り込み、2重染色法を用いることでその細胞の伝達物質の特性を同定する。このストレス関連物質と BDNF 発現調節にかかわるとされる MeCP2 あるいはその他の制御因子との関連を調べる。

2) 早期離乳により略奪される因子の探索: マウスを母親から 2 週齢の時点で離乳することにより、なんらかの母親からの因子が略奪されることが想定される。それらとしては、母乳、毛づくろい行動、母性フェロモンが考えられる。母乳の制御に関しては、乳腺摘出をすることでその効果を調べることが可能である。特に泌乳末期の母乳中のアミノ酸組成が変化することが報告されており、アミノ酸の特殊飢餓になっている可能性がある。これらアミノ酸を餌や飲水に添加することでの成長後の不安行動を評価する。また毛づくろい行動は人工的な刷毛を使った刺激、母性フェロモンに関してはその匂いの再提示によってその不安行動への影響を調べる。特にこの時期の仔マウスは母マウスの存在化ではストレス反応が認められないストレス不応期にあり、これには母由来の安穏フェロモンが関与することが知られている。申請者らが過去に携わってきた哺乳類のフェロモン研究の基礎的知識と経験が生かされると期待される。不安行動に関しては申請者らがすでに報告している高架式十字迷路試験により、また社会性はオスマウスの同居に伴う攻撃性により評価する。これらいくつかの社会因子の重要性を調べることで、生後 2 週から 3 週齢のマウスが、母親に対して求めている社会的刺激が具体的に見つかりと期待される。

3) 社会的代替法の確立: ストレスを受けた動物における脳内メカニズムを解明するだけでなく、その後の緩解法を探索することは大変重要な課題といえよう。申請者らによって一度早期離乳などのストレスを受けた動物

でも、その後に他のメスから加護を受けることによって、成長後の不安行動の改善効果が認められる可能性が示唆されている。このことは、離乳期にあるマウスにとっては母親でなくとも、他の動物の存在により社会性・情動行動が正常に発達する可能性を示している。そこで平成 21 年度以降においては、他のメスの存在に加え、父親、血縁動物、あるいは親和関係をもつ動物を早期離乳されたマウスと同居させ、成長後の不安行動の発達を調べることを目標とする。不安行動への改善効果が認められた社会環境においては、成長後の前頭前野における BDNF 蛋白の発現、さらには目標 1) で明らかとなった BDNF 発現調節領域の mRNA 発現量、ならびに DNA 修飾パターンについても解析を行う。

4. 研究成果

1) 早期離乳による BDNF 低下メカニズムの解明: 早期離乳されたマウスの生後 2-3 週齢時に BDNF を脳室内投与することで、不安行動の改善が認められ、さらにその効果が永続的であったことから、生後 2 週から 3 週にかけての前頭前野における BDNF の発現調節が不安行動の発達に重要であることが明らかとなった。

また早期離乳された仔マウスにおける 48 時間以上にわたる血中グルココルチコイドの上昇を認めた。そこでメチラポン投与により、副腎におけるグルココルチコイドの合成を阻害したところ、成長後の不安行動が改善した。このことから、離乳後に認められるグルココルチコイドの上昇が早期離乳による不安増強の原因因子であることを同定した。

さらにこのグルココルチコイドは前頭葉における永続的な高グルココルチコイド状態を誘導することを明らかにしてきた。

このグルココルチコイドは前頭前野のグルココルチコイド受容体に結合し、動物のストレス反応性を亢進させることが予想される。先に見出していた BDNF はグルココルチコイドによって発現抑制がかかることが知られている。この点から、高グルココルチコイドにより、BDNF の発現抑制を介して不安行動の上昇が誘起されることが明らかとなった。

BDNF の各プロモータの発現を解析したところ、P3 部位が永続的に抑制を受けることがあきらかとなり、この部位のクロマチンアセチル化が早期離乳によって永続的に変化させられる可能性が示された。

また前頭葉においてグルココルチコイド受容体と BDNF 発現神経細胞の共存をしらべたところ、約 9 割の神経細胞で共存が確認されている。

以上より、本研究によって、早期離乳後のグルココルチコイドにより、前頭葉の高グルココルチコイド活性が誘導され、その結果 BDNF

の P3 部位を中心としたエピジェネティクスな変化を介して、永続的不安上昇が形成されることが世界ではじめて明らかとなった。

2) 早期離乳により略奪される因子の探索：早期離乳マウスでは離乳後に一定期間の体重減少が認められる。このことからまずは早期離乳マウスにおける末梢性の変化を追跡した。早期離乳マウスでは免疫活性因子である IL-6 の過剰分泌や腸内細菌叢の変化が観察されている。またメス動物においては母性行動の低下が認められた。母性行動は、遺伝子によらない母動物から娘動物への形質伝搬が知られており、早期離乳マウスにおける母性行動の低下は後継世代での母性行動の低下と不安行動の上昇に繋がる重要な知見である。実際、早期離乳されたメス個体が出産育児した子マウスにおいて体成長の抑制が認められ、単世代における母性因子の略奪が後世代においても中枢神経や生体機能の変容を引き起こすことを見出した。

さらに早期離乳された個体における成長後の高脂肪嗜好性を調査したところ、通常離乳群に比べて、高い高脂肪嗜好性が認められ、個体の糖尿病様代謝疾患が観察された。このことから早期離乳による影響は全身性に認められることが明らかとなった。

早期離乳を改善する母性因子を探索したところ、温度ならびに匂い、視覚、聴覚の刺激では早期離乳によるグルココルチコイドの上昇を抑制することができなかった。一方、母乳中の栄養成分の摂取を促進させたところ、グルココルチコイドの分泌が改善したことから、栄養学的な補給が有効であることが明らかとなり、このことは離乳期の栄養環境を改善することで、早期離乳の弊害を軽減することが可能であると示唆された。

3) 社会的代替法の確立：早期離乳された動物のストレス応答やその他の障害の改善手法の確立を目指した。第一に、過剰 GC 状態を改善させる薬物として carbenoxolone の投与を行った。carbenoxolone は活性型グルココルチコイド酵素阻害薬であり、この処置によって、前頭葉のグルココルチコイドの産生量が低下することが期待された。2 週間の連続投与により、早期離乳マウスにおける不安上昇が改善することが明らかとなった。

次にグルココルチコイドの中枢作用を緩解させる三環系抗うつ薬の作用を調べた。6 週齢の若齢マウスにイミプラミンを 2 週間投与しその後高架式十字迷路にて不安行動を評価した。行動実験後に脳を摘出し、海馬における神経細胞数を未熟細胞はカルレチニン、成熟細胞はカルビンジンにより染色し計測した。雄ではイミプラミンを投与することで早期離乳による不安増強が改善され、並行して海馬神経新生の活性化が認められた。しかし通常離乳した雄ではイミプラミンによ

り逆に不安行動の上昇傾向が見られた。これらの結果からイミプラミンの作用は海馬の神経新生と相関性があること、さらに幼少期経験により異なる作用を持つことが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 28 件)

1. Nagasawa M, Tsujimura A, Tateishi K, Mogi K, Ohta M, Serpell J, Kikusui T. Assessment of the factorial structures of the C-BARQ in Japan. *J Vet. Med. Sci.* In press
2. Nagasawa M, Murai K, Ohta M, Mogi K, Kikusui T. Dogs can discriminate human smiling faces from blank expressions. *Anim Cogn.* In press
3. Kikusui T, Nakanishi K, Nakagawa R, Nagasawa M, Mogi K, Okanoya K. Cross fostering experiments suggest that mice songs are innate. *PLoS One*, 6(3), :e17721.
4. Chida D, Miyoshi K, Sato T, Yoda T, Kikusui T, Iwakura Y. (2011) The role of glucocorticoids in pregnancy, parturition, lactation, and nurturing in melanocortin receptor 2-deficient mice. *Endocrinology*, 152, 1652-1660
5. Ozawa M., Kikusui T, Takeuchi, Y., Mori, Y. 2010 Comparison of parental behavior and offspring's anxiety behavior using a reciprocal F1 hybrid model. *J Vet Med Sci* 72, 1589-96.
6. Aoki M, Shimozuru M, Kikusui T, Takeuchi Y, Mori Y. (2010) Sex differences in behavioral and corticosterone responses to mild stressors in ICR mice are altered by ovariectomy in peripubertal period. *Zool Sci*. 27, 783-9.
7. Okabe S, Nagasawa M, Kihara T, Kato M, Harada T, Koshida N, Mogi K, Kikusui T. (2010) The Effects of Social Experience and Gonadal Hormones on Retrieving Behavior of Mice and their Responses to Pup Ultrasonic Vocalizations. *Zool Sci*. 27, 790-5.
8. Haga, S., Hattori, T., Sato T, Sato K, Matsuda S, Kobayakawa R, Sakano H, Yoshihara Y, Kikusui T, Touhara K. (2010) A male mouse

- pheromone ESP1 enhances female sexual receptive behavior via a select vomeronasal receptor. *Nature* 466, 118-122
9. Sekiyama, T., Ushiro, U., Adachi, C., Kikusui, T., Tanemura, K., Hasegawa, Y., (2009) Abnormalities in Aggression and Anxiety in Transgenic Mice Overexpressing Activin E. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 385(3):319-23
 10. Okura, Y., Tawara, S., Kikusui, T., Takenaka, S. (2009) Dietary vitamin E deficiency increases anxiety-related behavior in rats under stress of social isolation. *BioFactors* 35, 273-278
 11. Kikusui, T., Ichikawa, S., Mori, Y., (2009) Maternal deprivation by early weaning decreases hippocampal BDNF and neurogenesis in mice. *Psychoneuroendocrinology* 34, 762-772
 12. Inagaki, H., Nakamura, K., Kiyokawa, Y., Kikusui, T., Takeuchi, Y., Mori, Y. (2009) The volatility of an alarm pheromone in male rats. *Physiol. Behav.* 96, 749-752
 13. Yonezawa T, Koori M, Kikusui T, Mori Y. (2009) Appeasing Pheromone Inhibits Cortisol Augmentation and Agonistic Behaviors During Social Stress in Adult Miniature Pigs. *Zool Sci.* 26, 739-744
 14. Nagasawa, M. Kikusui, T., Onaka, T., Ohta, M. (2009) Dog's gaze at its owner increases owner's urinary oxytocin during social interaction. *Horm. Behav.* 55. 434-441
 15. Okura Y., Tawara S., Kawai E., Kikusui T., and Takenaka A. (2008) Dietary vitamin E deficiency increases anxiety-related behavior in rats. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 43(S1), 445-448.
 16. Yamamoto, M. Kikusui, T., Ohta, M. (2009) Influence of delayed timing of owners' actions on the behaviors of their dogs, *Canis familiaris*. *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research*, 4, 11-18.
 17. Ono, M., Kikusui T., Mori, Y. Ichikawa, M. Murofushi, K. (2008) Early weaning induces anxiety and precocious myelination in the anterior part of the basolateral amygdala of male Balb/c mice. *Neuroscience* 28;156(4):1103-1110.
 18. Nakamura K., Kikusui T., Takeuchi Y., Mori Y. (2008) "Influence of pre- and postnatal early life environments on the inhibitory properties of familiar urine odors in male mouse aggression" *Chem. Senses.* 33, 541-551.
 19. Arata S, Hashizume C, Kikusui T, Takeuchi Y, Mori Y (2008) "Sequences of canine glutamate decarboxylase (GAD) 1 and GAD2 genes, and variation of their genetic polymorphisms among five dog breeds." *J. Vet. Med. Sci.* 70(10):1107-1110
 20. Shimozuru, M., Kikusui, T., Takeuchi, Y. and Mori, Y. (2008) "Effects of isolation rearing on the development of social behaviors in male Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*)" *Physiol Behav* 94, 491-500
 21. Kodama Y., Kikusui T., Takeuchi Y., Mori Y. (2008) "Effects of early weaning on anxiety and prefrontal cortical and hippocampal myelination in male and female Wistar rats" *Dev Psychobiol.* 50, 332-342.
 22. Inagaki H. Kiyokawa Y, Kikusui T., Takeuchi Y., Mori Y. (2008) "Enhancement of the acoustic startle reflex by an alarm pheromone in male rats" *Physiol Behav.* 93, 606-611.
 23. Nakamura K., Kikusui T., Takeuchi Y., Mori Y. (2008) "Changes in social instigation- and food restriction-induced aggressive behaviors and hippocampal 5HT1B mRNA receptor expression in male mice from early weaning" *Behav. Brain Res.* 187, 442-448.
- 総説
1. Kikusui, T., Nakamura, K. and Mori, Y. (2008) "A review of the behavioral and neurochemical consequences of early weaning in rodents" *App Anim Behav Sci.* 110, 73-83
 2. Kikusui T., Mori, Y. (2009) Behavioral and neurochemical consequences of early weaning in rodents. *J. Neuroendocrinol.* 21,427-431
 3. 茂木 一孝, 永澤 美保, 菊水 健史 「イヌの社会性解明へ向けた発達行動学的アプローチ」

ローチ」動物心理学研究 59, 25-36, 2009

4. Nagasawa M., Mogi K., Kikusui T. (2009) Attachment between humans and dogs Japanese Psychological Research, 51, 209-221
5. Mogi K., Nagasawa M. and Kikusui T. Developmental Consequences and Biological Significance of Mother-infant Bonding. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psych. In press

[学会発表] (計 58 件)

1. K Nakamura, T Kikusui, Y Takeuchi, Y Mori, EFFECT OF CORTICOSTERONE ON AGGRESSIVE BEHAVIOR IN MALE MICE Society for Behavioral Neuroendocrinology Meeting, Groningen, Netherland 2008/07/07~2008/07/10
2. T Kikusui, S Ichikawa, Y Mori, PROLONGED INCREASE OF CORTICOSTERONE AFTER EARLY WEANING IN MICE Society for Behavioral Neuroendocrinology Meeting, Groningen, Netherland 2008/07/07~2008/07/10
3. Kikusui, T. Mori, Y. Behavioral and neurochemical sex differences in response to early weaning US/JAPAN Neurosteroid SYMPOSIUM, Gifu, Japan 2008/09/08~2008/09/11
4. Kikusui, T. Mori, Y. Sex difference in response to early weaning is reversed by prenatal androgen treatment US/JAPAN Neurosteroid SYMPOSIUM, Gifu, Japan 2008/09/08~2008/09/11
5. Kikusui, T. Behavioral and neurochemical changes induced by maternal deprivation in mice Frontiers of comparative cognitive developmental neuroscience, Kyoto, Japan 2008/09/13~2008/09/13
6. Kikusui, T. Sex Differences in response to early weaning is reversed by prenatal androgen treatment. International Symposium for Sex Differentiation, Fukuoka, Japan 2008/09/14~2008/09/16
7. 小島隼、菊水健史、武内ゆかり、森裕司 父性行動による早期離乳マウスの不安行動改善効果, 第 146 回日本獣医学会 宮崎大学 2008/09/24~2008/09/26
8. Kikusui, T. Nakamura, K. Pre- and postnatal programming of familiar urine odors in male mice. UK-Japan Frontiers of Science Symposium, Shonan Village Center 2008 2008/10/04~2008/10/06
9. Kikusui, T. Early weaning augments anxiety and decreases BDNF protein levels in the pre- limbic system in male ICR mice. Strategies to Reduce Risks on the Brain Development Contingent to Urbanization, Tsukuba 2008/10/23~2008/10/25
10. Takeshita, S., Mogi, K., Kikusui, T. Male mouse approaches to pup ultrasonic vocalizations produced by a nanocrystalline silicon thermo-acoustic emitter. Strategies to Reduce Risks on the Brain Development Contingent to Urbanization, Tsukuba 2008/10/23~2008/10/25
11. 竹下祥太、茂木一孝、菊水健史 ICR マウスの父性行動: 経験とステロイドの関係 第 8 回行動神経内分泌研究会、東京大学 2008/11/21~2008/11/21
12. 井田久美子、飯島希、茂木一孝、菊水健史 早期離乳によるマウスのストレス内 分泌応答の活性化が成長後の行動に及ぼす影響 第 8 回行動神経内分泌研究会、東京大学 2008/11/21~2008/11/22
13. 高島明秀、茂木一孝、菊水健史 母子間における母マウスのストレス軽減作用 第 8 回行動神経内分泌研究会、東京大学 2008/11/21~2008/11/21
14. 鴫田美香、茂木一孝、菊水健史 発達期 ストレスによる BDNF 低下メカニズ ム: 組織学的検討 第 8 回行動神経内 分泌研究会、東京大学 2008/11/21~2008/11/21
15. 中西香織、茂木一孝、菊水健史 ICR オスマウスの歌解析: 性経験による歌の変化 第 8 回行動神経内分泌研究会、東京大学 2008/11/21~2008/11/21
16. 菊水健史 脳の性分化がもたらす情動反 応性の雌雄差に関する研究 「性分 化機構の解明」「生殖系列の世代サイク ルとエピゲノムネットワーク」 合同領 域会議、熊本 2008/11/24~2008/11/27
17. Kikusui, T. Pre- and postnatal programming of familiar urine odors in male mice 第 6 回国際シンポジウム 「味覚嗅覚の分子神経機構」、福岡、 2008/12/06~2008/12/07
18. Kikusui, T. Ichikawa, S., Mori, Y. Maternal deprivation by early weaning increases corticosterone and decreases hippocampal BDNF and

- neurogenesis in mice 第31回日本分子生物学会、神戸、2008/12/09~2008/12/12
19. 菊水健史 横浜市獣医師会市民公開講座「犬と遊ぼう、猫と遊ぼう」招待講演・シンポジスト、2009年3月1日
 20. 下川裕子、永澤美保、茂木一孝、菊水健史 若齢期の Imipramine 投与が早期離乳および通常離乳マウスの不安行動に及ぼす効果 第147回日本獣医学会、宇都宮、2009/4/1-4/3
 21. 菊水健史 げっ歯類の母子間コミュニケーションとその重要性 第9回日本赤ちゃん学会、滋賀、2009/5/16-5/17
 22. Kikusui, T. 18th Lake Shirakaba Conference "Behavioral and neurochemical consequences of early weaning", 2009/6/19-20, (コペンハーゲン) . デンマーク
 23. Haga, S., Hattori, T., Sato T, Sato K, Matsuda S, Kobayakawa R, Sakano H, Yoshihara Y, Kikusui T, Touhara K. Keystone meeting "Chemical Senses: Receptors and Circuits" Vomeronasal receptor-mediated neural circuitry and behavior activated by a male-specific peptide pheromone ESP1, Granlibakken Resort, Tahoe City, California, Mar. 15-19 (2009)
 24. 菊水健史 「イヌとヒト、ヒトとイヌ」第73回日本心理学会ワークショップ指定討論者、京都、2009/8/26
 25. 菊水健史 「発達に伴うマウス個体臭の獲得」第43回日本味と匂学会、シンポジウム講演、旭川、2009/9/4
 26. T Kikusui "Maternal deprivation by early weaning increases corticosterone and decreases hippocampal BDNF and neurogenesis in mice" 41st Meeting of the European Brain and Behaviour Society (EBBS), Rhodes, Greece, 2009/9/16
 27. Haga, S., Hattori, T., Sato T, Sato K, Matsuda S, Kobayakawa R, Sakano H, Yoshihara Y, Kikusui T, Touhara K. Janelia conference "Neural Circuits Controlling Sexual Behavior" The peptide pheromone ESP1 activates a selective vomeronasal neural circuitry mediating sexual behavior in female mice. Howard Hughes Medical Institute Janelia Farm Research Campus, Oct. 11-14 (2009)
 28. Haga, S., Hattori, T., Sato T, Sato K, Matsuda S, Kobayakawa R, Sakano H, Yoshihara Y, Kikusui T, Touhara K. The mouse peptide pheromone ESP1 enhances female sexual receptive behavior via a specific vomeronasal receptor. 第32回分子生物学会、パシフィコ横浜 12月9日-12日 (2009)
 29. SUGIMOTO Hiroki, KIKUSUI Takefumi, SHIROISHI Toshihiko, KOIDE Tsuyoshi Different patterns of ultrasonic vocalizations of wild-derived mouse strains from laboratory strains. 第32回分子生物学会、パシフィコ横浜 12月9日-12日 (2009)
 30. 寺田裕紀、大橋広弥、橋本理恵子、菊水健史、竹中麻子 ビタミン E 欠乏がラットの不安行動におよぼす影響 ビタミン E 研究会
 31. 服部達哉、はが紗智子、永澤美保、茂木一孝、東原和成、菊水健史 マウスオスフェロモン ESP1 によるロードシス反射の亢進、日本獣医学会学術集会 148 回、鳥取 2009 年 9 月 25-27 日
 32. 茂木一孝、塚本千尋、永澤美保、菊水健史 新生仔期オキシトシンが社会性の発達に及ぼす影響、日本獣医学会学術集会 148 回、鳥取、2009 年 9 月 25-27 日
 33. 尾崎茉莉耶、永澤美保、茂木一孝、菊水健史 早期離乳マウスにおける脳由来神経栄養因子のプロモーター活性、日本獣医学会学術集会 148 回、鳥取、2009 年 9 月 25-27 日
 34. 中西香織、仲川涼子、永澤美保、茂木一孝、岡ノ谷一夫、菊水健史 雄マウスの超音波発声パターンの遺伝的影響、第69回日本動物心理学会、岐阜大学、2009 年 9 月 25 日-27 日
 35. 竹下祥太、永澤美保、茂木一孝、菊水健史 仔マウス超音波への反応性と巣戻し行動に対する経験や性ホルモンの影響、第69回日本動物心理学会、岐阜大学、2009 年 9 月 25 日-27 日
 36. 永澤美保、村井謙介、城戸菜月子、茂木一孝、菊水健史 イヌにおけるヒトの二次元的表情の弁別能力に関する研究、第69回日本動物心理学会、岐阜大学、2009 年 9 月 25 日-27 日
 37. 佐藤亜衣、高島明秀、永澤美保、茂木一孝、菊水健史 授乳期マウスに対する母マウスの社会緩和作用：社会因子の同定、第69回日本動物心理学会、岐阜大学、2009 年 9 月 25 日-27 日
 38. 塚本千尋、竹下翔太、永澤美穂、茂木一孝、菊水健史 早期離乳は成長後の仔マウス超音波への反応を低下させる一オキシトシンとの関連一、第69回日本動物心理学会、岐阜大学、2009 年 9 月 25 日-27 日
 39. 平木里沙、高島明秀、永澤美保、茂木一

- 孝, 西森克彦, 菊水健史 授乳期マウスのストレス反応へのオキシトシンの役割、第 69 回日本動物心理学会、岐阜大学、2009 年 9 月 25 日—27 日
40. 宮戸真美、中村美智子、須川史啓、深見真紀、菊水健史、小川佳宏、緒方勤 Mam1d1 発現異常が引き起こすホルモン産生と摂食調節の解析、第 43 回日本小児内分泌学会、栃木県総合文化センター、2009 年 10 月 1 日-3 日
41. Mami Miyado, Michiko Nakamura, Maki Fukami, Kenji Miyado, Takefumi Kikusui, Yoshihiro Ogawa, Tsutomu Ogata Impaired expression of Mam1d1 disturbs production of steroid hormones and feeding regulation、第 32 回分子生物学会、パシフィコ横浜 12 月 9 日-12 日 (2009)
42. 杉本大樹、菊水健史、城石俊彦、小出剛 マウス交配行動時の超音波発声の役割、第 57 回日本実験動物学会、京都テルサ、2009 年 5 月 12 日~14 日
43. 竹中麻子、菊水健史 ビタミン E 欠乏と不安行動、日本農芸化学会、東京大学、2010 年 3 月 27 日-30 日
44. Takefumi Kikusui Mouse social brain and behavior: influences of developmental period、金沢大学社会性認識国際シンポジウム「自閉症と神経倫理」、金沢大学、2010 年 3 月 24 日
45. Takefumi Kikusui Brain sex differentiation and it's plasticity、14th international congress of endocrinology、2010 March 26-30, Kyoto, Japan
46. 菊水健史 げっ歯類における匂いを介したコミュニケーション、鋤鼻研究会、高知、2010 年 6 月 12 日
47. Kikusui T, Haga, S., Hattori, T., Sato T, Sato K, Matsuda S, Kobayakawa R, Sakano H, Yoshihara Y, Touhara K. A MALE PEPTIDE PHEROMONE ESP1 ENHANCES FEMALE LORDOSIS BEHAVIOR IN MICE, Society for Behavioral Neuroendocrinology, Toronto, 2010/7/20-22
48. Kazutaka Mogi, Chihiro Tsukamoto, Miho Nagasawa, Takefumi Kikusui DEVELOPMENTAL EFFECTS OF NEONATAL OXYTOCIN ON SOCIAL BEHAVIORS IN MICE, Society for Behavioral Neuroendocrinology, Toronto, 2010/7/20-22
49. Kazutaka Mogi, Miho Nagasawa, Takefumi Kikusui The developmental characteristics of neuroendocrine response to stress in dogs. Canine Science Forum, Vienne, 2010/7/23-26
50. Miho Nagasawa, Kazutaka Mogi, Takefumi Kikusui Dogs can discriminate human facial expressions by visual cues. Canine Science Forum, Vienne, 2010/7/23-26
51. 浅場明莉、岡部祥太、中西香織、永澤美保、茂木一孝、菊水健史 マウスの発達期音声環境による歌嗜好性の変化、第 70 回動物心理学会、帝京大、2010 年 8 月 27-29 日
52. Takefumi Kikusui Maternal signals develop infant brain function, 日本神経科学会シンポジウム「社会的絆形成の脳内機構に関する行動神経内分泌学研究の最前線」、神戸、2010 年 9 月 1 日
53. Kazutaka Mogi, Chihiro Tsukamoto, Miho Nagasawa, Takefumi Kikusui Effects of neonatal oxytocin on development of social behaviors in mice, 日本神経科学会、神戸、2010 年 9 月 1 日
54. 永澤美保、圓史緒理、河合絵美、神林俊一、下沢明希、寺内豪、茂木一孝、菊水健史 イヌとヒトとの共生~なぜ共生は成り立つのか?~、SAGA (アフリカ・アジアに生きる大型類人猿を支援する集い)13、相模原、2010 年 11 月 13 日
55. 岡部祥太、永澤美保、茂木一孝、菊水健史 母マウスにおける仔マウス超音波への反応性に対する嗅覚刺激の影響、日本動物行動学会第 29 回大会、那覇、2010 年 11 月 19-21 日
56. Takefumi Kikusui, Yuko Shimokawa, Haruka Takanashi, Misato Takaki, Miho Nagasawa, Kazutaka Mogi Neuromolecular mechanisms of sex difference in response to maternal deprivation by early weaning, 第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会合同大会、神戸、2010 年 12 月 7-10 日
57. Okanoya, K., Nakanishi, K., Takahashi, M., Nakagawa, R., & Kikusui, T. Vocal development under hetero-specific environment, Producing and Perceiving Complex Acoustic Signals: Songbirds and Mice as Model Systems, March 20-23, 2011

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
<https://sites.google.com/a/carazabu.com/car/>

6. 研究組織
(1)研究代表者
菊水 健史 (KIKUSUI TAKEFUMI)
麻布大学・獣医学部・教授
研究者番号：90302596