

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：32202

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K14260

研究課題名（和文）異種への親和性形成におけるオキシトシン神経系の機能解明

研究課題名（英文）Roles of oxytocin in the formation of an affiliative relationship

研究代表者

岡部 祥太（Okabe, Shota）

自治医科大学・医学部・客員研究員

研究者番号：00747256

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：ヒトに対するラットの親和的な行動の分析およびオキシトシンの機能について検証を行った。ヒトに撫でられることを好むラットの前で別のラットを撫でたり、社会的に隔離することにより、ラットがこれまでに報告例のない音響特性を持つ超音波を発声することを発見した。一方、オキシトシンの機能を阻害した遺伝子改変ラットなどを用いた薬理行動学的実験では、オキシトシンが親和的な行動にもたらす影響は限定的である可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果により、ラットの情動を推察しうる新たな音声指標の存在が明らかになった。他者との関係性の神経メカニズムを実験心理学的に調べる上で有用であるだけでなく、コミュニケーション障害や情動の発達を調査するための重要なモデルを提供できることが期待できる。まだ結論を出すに至っていないが、本研究によりオキシトシンが他者との親和的な関係性の構築に果たす役割の理解につながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We found that when experimenter stroked another rat in front of affiliative rat and during social isolation, these rats emitted novel calls with acoustic characteristics different from those of calls emitted under physical stress. We also examined the effect of oxytocin in formation of an affiliative relationship. The results of pharmacobehavioral experiments suggest that the influence of oxytocin on affiliative behavior may be limited.

研究分野：動物行動学

キーワード：ラット 超音波発声 オキシトシン 社会行動 社会性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

社会的動物は同種だけでなく、時に異種とも友好的・親和的な関係性を構築することがある。ヒトと犬や猫といった伴侶動物が共生していることや、保護された野生動物と一緒に育った人を含む異種の動物と親和的に過ごす様子を我々は日常生活やメディアを通して知ることがある。しかし、異種間の親和的な関係性の構築メカニズムは不明な点が多い。

申請者はこれまで異種に対する親和性の形成・維持を調査できる動物実験系の構築に取り組んできた。そして、ヒトに対して親和的な行動を示すラットの視床下部室傍核尾側領域のオキシトシン産生ニューロンが親和的な行動を示す際に活性化することを明らかにした。しかし、活性化するオキシトシン産生ニューロンやオキシトシン受容体を含むオキシトシン神経系が異種間の親和的な関係性の構築にどのように機能しているのかは明らかになっていなかった。

また、これまでの研究の途上でヒトに撫でられることを好むラットが、別のラットが撫でられている時(不公平条件時)や社会隔離された時に超音波領域の音声を発することを明らかにしてきたが、この音声の生物学的な意義は不明のままだった。

2. 研究の目的

本研究では、オキシトシンがヒト-ラット間の親和的な関係性の構築に機能するか明らかにすることを目的とした。具体的にはオキシトシン神経系の機能を人為的に阻害することでオキシトシン及びオキシトシン受容体の機能を明らかにする。また、社会隔離時や不公平条件時にラットが発する音声にどのような意味があるのか明らかにすることは、異種間の親和性の理解にも重要であると考えられる。そこで、この音声の音響特性を分析し過去に報告例のある音声との関係性を明らかにすることも目的とした。

3. 研究の方法

3-1. オキシトシンの機能阻害実験

オキシトシン-オキシトシン受容体システムの機能を明らかにするために、オキシトシンアンタゴニスト(L-368,899)の投与実験とオキシトシン受容体遺伝子欠損ラットを用いた行動実験を行った。

オキシトシンアンタゴニストは幼若期から撫でられヒトに対して親和性を示すラットに腹腔内投与(0.2 mg/mL, 1mg/kg)した。投与30後、オープンフィールドの2角に撫でたヒトと見知らぬヒトの手を提示し、それぞれに対するラットの接近行動を記録した。また、投与30分後に目の前で他のラットを撫でる不公平条件に曝露し、その際の超音波発声を記録した。記録データは対照群(生理食塩水投与)と比較した。オキシトシン受容体遺伝子欠損ラットを用いた実験ではヒトに対する追従性や超音波発声、不安行動などを野生型ラットと比較した。

3-2. 新規超音波発声の音響特性解析

社会隔離時や目の前で他のラットが撫でられている時に、ヒトに対して親和性を示すラットが発する超音波領域の音声を録音し、周波数や持続時間などを分析した。この音声の特性が既知の超音波発声と同様のものかどうか知るために、ラットが忌避する air-puff を曝露した際に発する 22-kHz call (不快情動の指標となることが知られている)、およびラットを撫でたときに発する 50-kHz call (快情動の指標となることが知られている)と比較した。

4. 研究成果

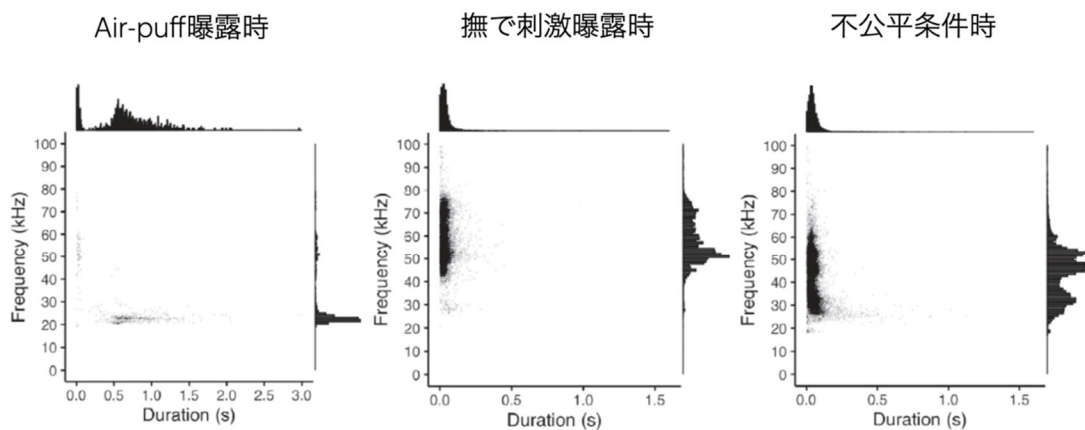
4-1. オキシトシンの機能阻害実験の結果

オキシトシンアンタゴニスト投与群と生理食塩水投与群のヒトに対する接近行動に違いは認められなかった。両群ともに撫でられたことがあるヒトに対して有意に長い時間、接近行動を示した。また、不公平条件時の超音波発声回数にも両群間で差は認められなかった。このことから親和的な関係性が構築された後の親和行動の発現にオキシトシンの機能は必須ではない可能性が示された。オキシトシン受容体遺伝子欠損ラットを用いた実験においても野生型ラットと比較

して大きな変化は認められなかった。遺伝子欠損ラットの交配に時間がかかっており、さらなる実験が必要である。

4-2. 新規超音波発声の音響特性解析

分析の結果、不公平条件時や社会隔離時に発声する超音波は各シラブルの周波数が 31kHz 程度であり、持続時間が 0.5 秒以下であることがわかった。撫でられた時に発する快情動の指標となる 50-kHz call や Air-puff 曝露時に発する不快情動の指標となる 22-kHz call とは音響特性が異なっていることから、これらの音声を発する時とは別の情動状態を呈している可能性が示された。



各録音条件時におけるシラブルの周波数と持続時間をプロットした散布図

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4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 岡部祥太, 菅野康太	4. 巻 79
2. 論文標題 情動表出としてのげっ歯類超音波発声 : マウスとラットにおける音声コミュニケーション	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 日本音響学会誌	6. 最初と最後の頁 41, 48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20697/jasj.79.1_41	査読の有無 無
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 -

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 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 -

1. 著者名 Tachibana Ryosuke O., Kanno Kouta, Okabe Shota, Kobayasi Kohta I., Okanoya Kazuo	4. 巻 15
2. 論文標題 USVSEG: A robust method for segmentation of ultrasonic vocalizations in rodents	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0228907
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0228907	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5件(うち招待講演 1件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Shota Okabe, Yuki Takayanagi, Masahide Yoshida, Tatsushi Onaka
2. 発表標題 Toward elucidating the biological meaning of the 31-kHz calls of Lewis female rats
3. 学会等名 日本動物心理学会第83回大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岡部祥太, 高柳由紀, 吉田匡秀, 尾仲達史
2. 発表標題 他者との親和的關係性構築の研究から見出されたラットの新規超音波発声とオキシトシンニューロンの賦活化
3. 学会等名 バソプレシン・オキシトシン研究会(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岡部祥太
2. 発表標題 仲良くなるを科学するー親和的關係性の構築メカニズムについてー
3. 学会等名 第29回日本未病学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shota Okabe, Yuki Takayanagi, Masahide Yoshida, Tatsushi Onaka
2. 発表標題 A novel ultrasonic vocalization emitted by rats during social inequality condition
3. 学会等名 日本動物心理学会第82回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡部祥太
2. 発表標題 ラットのペット化実験
3. 学会等名 行動遺伝学研究会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Shota Okabe, Kouta Kanno	4. 発行年 2023年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 231
3. 書名 Acoustic Properties and Biological Significance of Ultrasonic Vocalizations in Rodents: Emotional Expressions	

〔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
---------	---------