

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月31日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22500379

研究課題名（和文） 向社会行動の生後発達に関わる神経機構

研究課題名（英文） Neuronal mechanisms for the postnatal development of prosocial behavior

研究代表者

横山 ちひろ (YOKOYAMA CHIHIRO)

独立行政法人理化学研究所・分子プローブ機能評価研究チーム・研究員

研究者番号：90264754

研究成果の概要（和文）：

ヒト以外の霊長類のなかでも協調的な社会性を示すコモンマーモセットの行動特性とその神経機構を明らかにするため、同種他者との関わり方を定量化する行動評価法を開発した。また、陽電子断層撮影装置（PET）による脳機能イメージング技術を用いて、セロトニン神経系と社会行動との関連、安静時脳ネットワークとの関連を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

We developed the tests for evaluating behavior traits constructing interpersonal relationship in non-human primate species, common marmosets, and examined the brain mechanisms underlying them. The positron emission tomography (PET) for in vivo brain imaging in common marmosets suggested the functional role of serotonin in the midline cortical structures as a part of the social and default mode networks.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	0	0	0
2009年度	0	0	0
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学・融合社会脳科学

キーワード：陽電子断層撮影（PET） コモンマーモセット 社会的環境 社会行動 セロトニン 向社会行動

1. 研究開始当初の背景

向社会行動は、外的な報酬を期待することなく他人のためになることをしようとする自発的傾向である。このような他者（社会的環境）の知覚に基づく行動は、他者の意図の理解の原型であるとされ、ヒト幼児および類人

猿にも観察される。その神経機構についてはほとんど判っていない。

一般に、社会行動の意思決定や動機付けには、いわゆる報酬系（ドーパミン神経系）が関与するが、セロトニン神経系は、他者親和行動や攻撃行動などにおいて重要な役割を果たしている。対人コミュニケーション障害を有

する自閉症患者においてセロトニンや内因性オピオイド物質の異常値が認められることから、向社会行動においてこれらが重要な役割を担っている可能性が高い。発達期をターゲットとした神経機構の詳細な解明には、生物学的介入の許されるモデル動物が不可欠である。コモンマーモセットは、非ヒト霊長類の中でも特に協調性の高い社会構造をもち、向社会行動研究に用いる実験動物として最も適している。

2. 研究の目的

本研究は、ヒト以外の霊長類のなかでも協調性が高い社会性をもつコモンマーモセットを用いて、(1) 向社会行動の定量的評価方法の確立、(2) 非侵襲的イメージング技術（陽電子断層撮影：PET）による脳機能イメージング、(3) 養育環境操作、薬物投与、遺伝子導入などによる生物学的介入を行い、向社会行動の生後発達に関わる神経機構を明らかにする。特に、向社会行動と関連が深いと考えられる神経系について、同一個体毎に経時的に脳機能イメージングを行い、その結果から得られた仮説をもとに生物学的介入実験を行うことで、それら神経伝達の向社会行動の発達における役割を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 向社会行動の定量的評価方法の確立
コモンマーモセットを用いて、オペラント課題装置を用いた向社会行動およびその他の行動指標の測定を行う。また、向社会行動の個体差、その他の行動指標との関連性を明らかにする。

(2) 非侵襲的イメージング技術による脳機能のイメージング

(1) で行動評価を行った個体に神経活動の指標としてグルコースアナログ (18F-FDG)、セロトニン活動の指標としてセロトニントランスポーター選択的トレーサー

(11C-DASB) を用いた PET 実験を行い、行動指標に関連する脳内ネットワークにおける部位特異的な役割を明らかにする。

(3) 養育環境操作、薬物投与、遺伝子導入などによる生物学的介入
通常親哺育および人工哺育（早期社会経験の剥奪）のグループを用いて、(1) および (2) の調査を行い、養育環境による影響を明らかにする。その結果から導かれる仮説をもとに、脳局所における神経伝達を変動させ、行動への影響を調べることにより、その役割を明ら

かにする。

4. 研究成果

(1) 向社会行動の定量的評価方法の確立
オペラント課題-1：トレイを引いても自らは報酬を得られないがレシピエント側では報酬をえられる実験ケージ内で、レシピエント側分室にケージメイトがいる状況 (WP: with partner) といない状況 (WOP: without partner) を設定し、WP 条件と WOP 条件の反応回数の差異を各個体の向社会行動の指標とする。

オペラント課題-2：

レバー引きから給餌を電気信号で連結し、上記と同じ実験ケージを用いて、WP 条件と WOP 条件の反応回数の差異を各個体の向社会行動の指標とする。給餌器とレバーの距離が可変であり、トレーニングとデータ収集を自動化により効率化した (図 1)。

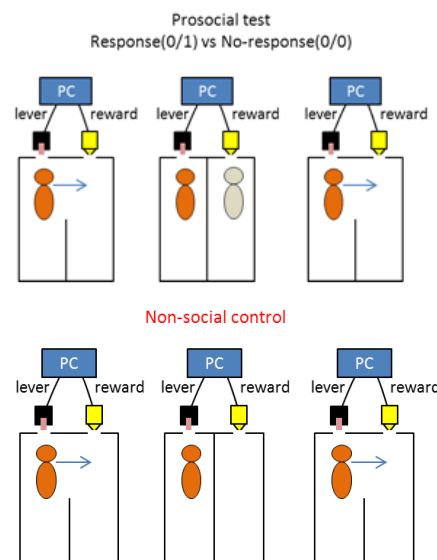


図1. コモンマーモセットの向社会行動課題

行動観察からの多変量解析：

見知らぬ個体同士を同一ケージに入れ、発現するすべての行動パラメーターについて、ビデオ解析によりその発現時間を指標にスコア化し、これを変数として因子分析を行った。因子負荷の値から、攻撃性、不安、友好性の3因子を同定することができ、因子得点を算出することにより、3次元の社会行動特性を定量化した。

(2) 非侵襲的イメージング技術による脳機能のイメージング

11C-DASB-PET 実験：

これまでに我々が世界に先駆けて確立した、コモンマーモセット覚醒下の PET 撮像方法を用いた。11C-DASB を静脈投与後 90 分間のダイナミック画像から、動態解析モデル

(MRTM2)を用いることにより binding potential(BP) 画像を算出した。(1)で行った向社会行動および社会行動特性の個体差との関連について画像統計解析を行った。向社会行動の高発現と関連するセロトントランスポーター結合部位は内側前頭前野および島皮質に認められた。また、社会行動特性の個体差と関連するセロトントランスポーター結合部位は、後部および前部帯状回に認められた(図2)。

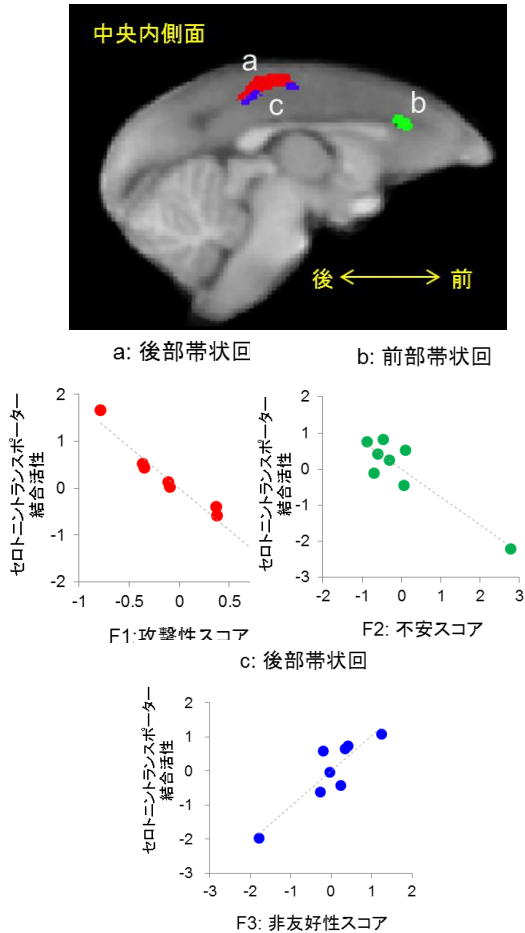


図2. セロトニン神経活動が社会行動特性と関連する脳部位

18F-FDG-PET 実験 :

15 時間のアイソレーションの後見知らぬ個体(あるいはケージメイト)が隣接する状況と単独状況での脳代謝活性を測定した。この条件では直接の接触はなく、ケージが小さいため行動発現のバリエーションは少なく、各条件で有意な差異は認められなかった。見知らぬ個体との隣接では、ケージメイトとの隣接に比して後部帯状回の脳活動が高いことが判った(図3)。また、後部帯状回を起点とした心理生理相互作用を調べたところ、社会的状況に応じて島皮質や海馬との機能的連結が変化していた(図4)。後部帯状回-海馬結合は安静時脳ネットワークの一部と考え

られる。

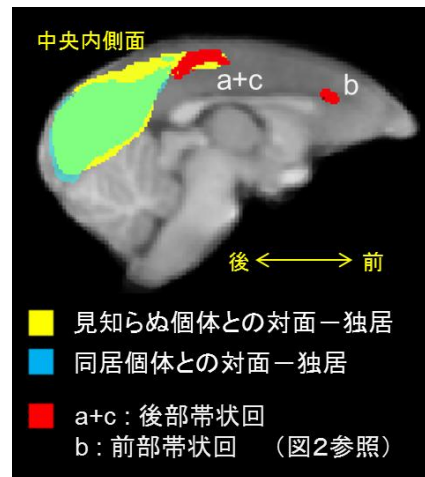


図3. 社会的状況の変化に応じて脳活動が変化する(黄色、水色)

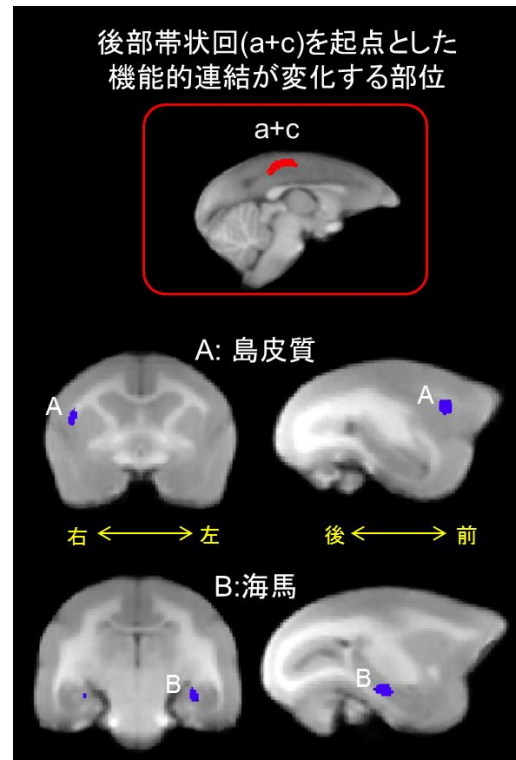


図4. 社会的状況の変化に応じて後部帯状回を起点とした機能的連結が変化する

(3) 養育環境操作、薬物投与、遺伝子導入などによる生物学的介入

養育環境操作により発声行動や対面行動に差が生じることが明らかとなったが、さらに6ヶ月齢の人工哺育と親哺育の個体でセロトントランスポーター結合活性に差異が見出された(図5)。

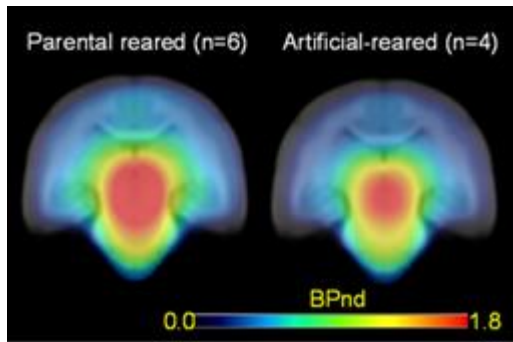


図 5. 幼少期社会的環境によるセロトニントランスポーター結合活性への影響
通常親哺育 (左)、人工哺育 (右)、6 ヶ月齢。

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 8 件)

1. Nakazawa S, Yokoyama C, Nishimura N, Horisawa T, Kawasaki A, Mizuma H, Doi H, Onoe H. Evaluation of dopamine D₂/D₃ and serotonin 5-HT_{2A} receptor occupancy for a novel antipsychotic, lurasidone, in conscious common marmosets using small-animal positron emission tomography. *Psychopharmacol.* (2013) 225:329-339. (査読有)

2. Asakawa T, Sugiyama K, Akamine S, Yokoyama C, Shukuri M, Mizuma H, Tsukada H, Onoe H, Namba H. The food reaching test: a sensitive test of behavioral improvements by deep brain stimulation in MPTP-treated monkey. *Neurosci Res.* (2012) 74:122-128 (査読有)

3. Yokoyama C, Kawasaki A, Hayashi T, Onoe H. Linkage Between the Midline Cortical Serotonergic System and Social Behavior Traits: Positron Emission Tomography Studies of Common Marmosets. *Cereb Cortex.* (2012) [Epub ahead of print] (査読有)

4. Adachi K, Kobayashi M, Kawasaki T, Yokoyama C, Waddington JL, Sakagami H, Onoe H, Koshikawa N. Disruption of programmed masticatory movements in unilateral MPTP-treated monkeys as a model of jaw movement abnormality in Parkinson's disease. *J Neural Transm.* (2012) 119:933-941. (査読有)

5. Watanabe Y, Tsujimura A, Takao K,

Nishi K, Ito Y, Yasuhara Y, Nakatomi Y, Yokoyama C, Fukui K, Miyakawa T, Tanaka M. Relaxin-3-deficient mice showed slight alteration in anxiety-related behavior. *Front Behav Neurosci.* (2011) 5:50. (査読有)

6. Takashima T, Yokoyama C, Mizuma H, Yamanaka H, Wada Y, Onoe K, Nagata H, Tazawa S, Doi H, Takahashi K, Morita M, Kanai M, Shibasaki M, Kusuhara H, Sugiyama Y, Onoe H, Watanabe Y. Developmental changes in P-glycoprotein function in the blood-brain barrier of nonhuman primates: PET study with R-11C-verapamil and 11C-oseltamivir. *J Nucl Med.* (2011) 52:950-957. (査読有)

7. Takahashi K, Onoe K, Doi H, Nagata H, Yamagishi G, Hosoya T, Tamura Y, Wada Y, Yamanaka H, Yokoyama C, Mizuma H, Takashima T, Bergström M, Onoe H, Långström B, Watanabe Y. Increase in hypothalamic aromatase in macaque monkeys treated with anabolic-androgenic steroids: PET study with [11C]vorozole. *Neuroreport.* (2011) 22:326-330. (査読有)

8. Yokoyama C, Yamanaka H, Onoe K, Kawasaki A, Nagata H, Shirakami K, Doi H, Onoe H. Mapping of serotonin transporters by positron emission tomography with [11C]DASB in conscious common marmosets: comparison with rhesus monkeys. *Synapse.* (2010) 64:594-601. (査読有)

[学会発表] (計 19 件)

1. 横山 ちひろ、川崎 章弘、武田 千穂、尾上 浩隆. 早期養育環境がコモンマモセットの社会行動へ及ぼす影響. 第 35 回日本神経科学大会. 2012 年 9 月 21 日. 名古屋

2. 加藤 真樹、横山 ちひろ、川崎 章弘、武田 千穂、小池 巧、尾上 浩隆、入来 篤史. コモンマモセットにおける音声の個体識別と脳活動の相関. 第 35 回日本神経科学大会. 2012 年 9 月 21 日. 名古屋

3. Yokoyama C. Social behavior and serotonin in the midline cortex: Positron emission tomography studies of common marmosets. 14th Conference of Peace through Mind Brain Science. Feb 14. 2012, Hamamatsu, Japan

4. Yokoyama C, Kawasaki A, Hayashi K,

Onoe H. Social behavior traits represented by serotonin function in midline cortical structures. *Frontiers in Biomedical Researches on Marmosets as a Primate Model*, Feb 21. 2012, Tokyo, Japan

5. Yokoyama C, Kawasaki A, Hayashi K, Onoe H. The midline cortical serotonergic system in social behavior traits: Positron emission tomography studies of common marmosets. 42th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Oct 12. 2012, New Orleans, USA

6. 横山ちひろ, 川崎章弘, 高橋佳代, 細谷孝充, 渡辺恭良, 尾上浩隆. 脳内アロマターゼ活性とコモンマーモセットの社会行動特性との関連: ^{11}C -cetrozole を用いた PET 研究. 第 6 回日本分子イメージング学会総会・学術集会. 2011 年 5 月 26 日. 神戸

7. 山中創, 横山ちひろ, 大野正裕, 武田千穂, 平尾有日子, 倉井佐知, 土居久志, 尾上浩隆. 無麻酔下アカゲザルのセロトニン 1B レセプターイメージング - ^{11}C AZ10419369 を用いた PET 研究-. 第 6 回日本分子イメージング学会総会・学術集会. 2011 年 5 月 26 日. 神戸

8. 中澤俊介, 西村直浩, 横山ちひろ, 川崎章弘, 倉井佐知, 土居久志, 矢野恒夫, 渡辺恭良, 尾上浩隆. 無麻酔下コモンマーモセット PET を用いた抗精神病薬ルラシドンとオランザピンのドパミン D2 受容体占有率の評価. 第 6 回日本分子イメージング学会総会・学術集会. 2011 年 5 月 26 日. 神戸

9. Nakazawa S, Yokoyama C, Nishimura N, Kawasaki A, Kirai S, Doi H, Onoe H. Dopamine D2 receptor occupancies of olanzapine and novel antipsychotic lurasidone; study in conscious common marmosets using small-animal positron emission tomography. 41th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Nov 13. 2011, Washington DC, USA

10. 横山ちひろ, 川崎章弘, 林拓也, 尾上浩隆. 他者との社会的関係性の個体差に関わる神経学的要因: コモンマーモセットを用いた PET 研究. 第 34 回日本神経科学大会. 2011 年 9 月 16 日. 横浜

11. 彦坂和雄, 難波文恵, 横山ちひろ, 尾上浩隆. マーモセットにおけるボイス刺激を用いた Go-Nogo 課題. 第 34 回日本神経科学大会. 2011 年 9 月 16 日. 横浜

12. 山中創, 尾上嘉代, 横山ちひろ, 尾上浩隆. プロポフォール麻酔は ^{11}C DASB のセロトニントランスポーターへの結合を上昇させる: マカクザルを用いた PET 研究. 第 33 回日本神経科学大会・第 53 回日本神経化学学会大会・第 20 回日本神経回路学会大会合同大会. 2010 年 9 月 4 日. 神戸

13. 横山ちひろ, 川崎章弘, 尾上嘉代, 尾上浩隆. 社会行動特性と脳内モノアミントランスポーターとの機能的関連: コモンマーモセットを用いた PET 研究. 第 33 回日本神経科学大会・第 53 回日本神経化学学会大会・第 20 回日本神経回路学会大会合同大会. 2010 年 9 月 4 日. 神戸

14. Takashima T, Yokoyama C, Mizuma H, Yamanaka H, Katayama Y, Wada Y, Onoe K, Nagata H, Doi H, Kusuhara H, Sugiyama Y, Onoe H, Watanabe Y. Developmental Changes in p-glycoprotein function in the blood-brain barrier of non-human primates: PET study with R- ^{11}C verapamil. 2010 World Molecular Imaging Congress, Sep 9. 2010, Kyoto, Japan

15. Yamanaka H, Onoe K, Yokoyama C, Onoe H. Influence of propofol anesthesia on regional functional state of brain serotonin transporter; PET study with ^{11}C DASB in macaque monkeys. 2010 World Molecular Imaging Congress, Sep 10. 2010, Kyoto, Japan

16. Yokoyama C, Kawasaki A, Takahashi K, Hosoya T, Watanabe Y, Onoe H. Functional associations of aromatase and serotonin transporters with social behavior: PET study with ^{11}C cetrozole and ^{11}C DASB in common marmosets. 2010 World Molecular Imaging Congress, Sep 10. 2010, Kyoto, Japan

17. Yokoyama C, Onoe H. Molecular brain imaging of personality traits in common marmosets. International Primatology Society XXIII Congress, Sep 13. 2010, Kyoto, Japan

18. Tatsuta I, Kutsukake N, Kawasaki A, Yokoyama C, Onoe H, Hasegawa M. Paternal changes in body weight during parental care period in cooperatively breeding common marmosets. International Primatology Society XXIII

Congress, Sep 13. 2010, Kyoto, Japan

19. Tatsuta I, Kutsukake N, Yokoyama C,
Onoe H, Hasegawa M. Father's energetic
cost during parental care period in
cooperatively breeding common marmosets.
13th International Behavioral Ecology
Congress, Sep 30. 2010, Perth, Australia

〔その他〕

理化学研究所ホームページ 広報活動 プ
レスリリース (2012)

<http://www.riken.go.jp/pr/press/2012/20120718/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

横山 ちひろ (YOKOYAMA CHIHIRO)

独立行政法人理化学研究所・分子プローブ機
能評価研究チーム・研究員

研究者番号：90264754

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし