

平成 29 年 8 月 4 日

本件は下記の時間に情報公開が解禁されました。

TV・ラジオ・WEB … 日本時間 平成 29 年 8 月 1 日(火)午後 6 時

新聞 … 日本時間 平成 29 年 8 月 2 日(水)朝刊

## 社会的順位がうつ様行動や脳内の遺伝子発現に影響する

### ■ 概要

うつ病の発症の多くで生活環境によるストレスが関わっていると考えられており、その中でも「社会的ストレス」は対応の難しいものの一つです。したがって、社会的ストレスが脳に与える影響を明らかにすることは、うつ病を軽減するための治療法の確立に役立つと期待されています。

本研究では、社会的ストレスがあると報告されていた実験動物のマウスを用いることで、うつ様行動を誘発する社会的ストレスの詳細を調べました。その結果、社会的順位<sup>(1)</sup>が「低い」とよりうつ様行動<sup>(2)</sup>を示すことが判明しました。さらに、社会的順位の脳内の遺伝子発現への影響を調べた結果、セロトニン受容体などの遺伝子の発現に影響することが明らかになりました。また、このうつ様行動と遺伝子発現の変化は抗うつ薬<sup>(3)</sup>の投与によって緩和されました。

本研究成果によって、社会的順位によるストレスが脳に与える影響を明らかにすることができました。うつ病の改善に向けた方法論の確立につながることを期待できます。

行動や性格には遺伝と環境の両方が重要な役割をはたしていますが、今回の研究では遺伝によらない環境の影響について遺伝研の行動遺伝学をテーマにしているチームと静岡県立大のチームが明らかにしました。

本研究は、情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所の堀井康行および小出剛准教授らと静岡県立大学の大学院生澤達弘および下位香代子教授らとの共同研究として実施されました。

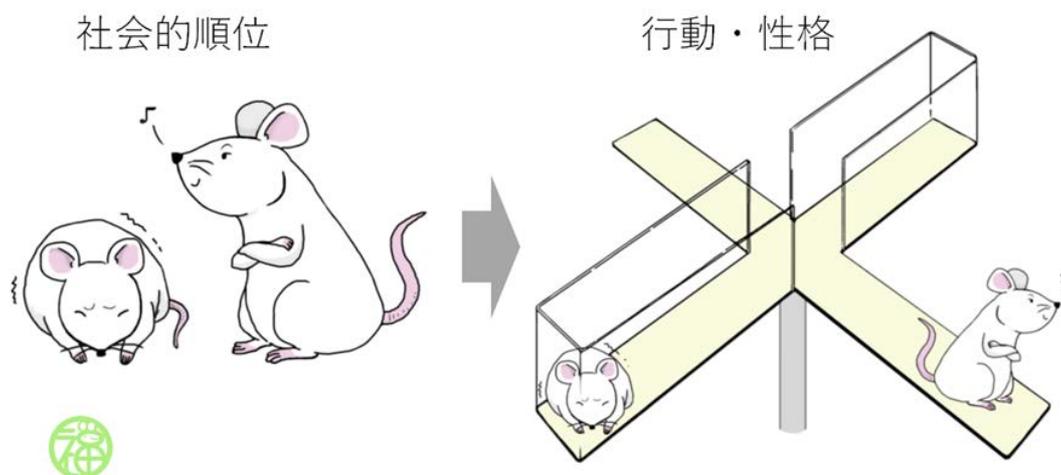


図:本研究では、ケージ内で形成される社会的順位がマウス個体の行動・性格や脳内の遺伝子発現に影響を及ぼすことを明らかにしました。

## ■ 成果掲載誌

本研究成果は、平成 29 年 8 月 1 日 10 時(英国時間)に英国オンライン・ジャーナル Scientific Reports に掲載されました。

論文タイトル: Hierarchy in the home cage affects behaviour and gene expression in group-housed C57BL/6 male mice (ケージ内に同居する C57BL/6 雄マウスの社会的順位が行動や遺伝子発現に影響する)

著者: Yasuyuki Horii, Tatsuhiro Nagasawa, Hiroyuki Sakakibara, Aki Takahashi, Akira Tanave, Yuki Matsumoto, Hiromichi Nagayama, Kazuto Yoshimi, Michiko T. Yasuda, Kayoko Shimoi, Tsuyoshi Koide (堀井康行、長澤達弘、榊原啓之、高橋阿貴、田邊彰、松本悠貴、永山博通、吉見一人、保田倫子、下位香代子、小出剛)

## ■ 研究の詳細

### ● 研究の背景

野性の雄マウスはゆるやかななわばりを持ち、複数の雄が限られた場所に共存すると攻撃行動を示します。しかし、広く研究に使用されている実験用マウスは雄間の攻撃行動が減少していることから、性成熟後も複数の雄を同居させる飼育形態が一般的です。しかし、このような複数の雄の同居がマウスにどのような影響を与えるのか分かっていませんでした。

### ● 本研究の成果

本研究では、ケージ内における複数の雄に目印をつけることで個体識別をし、行動を観察しました。この方法によって、同一ケージ内で飼育された 4 頭の雄個体間で社会的順位が形成されることを示すことに成功しました。それら個体の行動を詳しく調べると、順位の低い個体が順位の高い個体に比べて顕著に高い不安様行動<sup>(4)</sup>とうつ様行動を示すことが明らかになりました。さらに、順位に応じて脳内のセロトニン受容体等の遺伝子発現が影響を受けていました。セロトニンとうつ病の関連性が示されていることから、これらのマウスに抗うつ薬である選択的セロトニン再取り込み阻害薬を投与したところ、社会的順位による行動と遺伝子発現への影響が大きく緩和されました。

この解析により、社会的順位がマウスの行動や脳内の遺伝子発現にどのような影響を与えているかを今回はじめて明らかにすることができました。

### ● 今後の期待

日本におけるうつ病の生涯有病率は3~7%といわれており、その有病率の高さから社会的にも大きな問題となっています。うつ患者の一部では生活環境のストレスなどが発症に関わっていると考えられています。主要なストレスは社会的関係の中で生じるといわれており、社会的関係に起因するストレスの軽減や早期治療はうつ病発症率を減少させるうえで重要です。本研究においてマウスを用いて明らかになった社会的順位により生じる行動や遺伝子発現への影響に関する知見は、今後の対処法や治療法確立に役立つことが期待できます。

## ■ 用語解説

### (1)社会的順位

ケージ内での攻撃行動の方向性を解析することで、どの個体がどの個体から攻撃行動を受けているか解析できる。この結果に基づきケージ内での社会的順位を解析した。通常、社会的順位は一度確立されるとその集団内では安定して維持されると考えられている。

### (2)うつ様行動

本研究においては、マウスの足や尾が底につかない程度の深さに水を張った円形の水槽を用意し、そこでマウスを強制的に一定時間泳がせた。このテストは強制水泳テストと呼ばれ、通常マウスは外へ出ようと泳ぎ続けるが、「うつ様行動」を示すマウスは無動になる時間が長くなることが報告されている。

### (3)抗うつ薬

抗うつ薬にはさまざまな種類が開発されている。そのうち選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)に分類される薬剤の一つであるフルオキセチンを今回は使用した。

### (4)不安様行動

マウスが新奇な場面や安全性が確認できない場所などで示す行動の変化により表すことができる。マウスが実際に不安かどうかは分からないため「不安様」と表現する。

## ■ 研究体制と支援

本研究は、国立遺伝学研究所の堀井康行および小出剛准教授らと静岡県立大学の大学院生長澤達弘および下位香代子教授らとの共同研究の成果です。本研究は科学研究費補助金、特に新学術領域「マイクロ精神病態」(15H01298)、科学研究費補助金(15H05724, 16H01491 and 15H04289)、遺伝研共同研究(2013-B7)の支援を受けておこなわれました。

## ■ 問い合わせ先

### <研究に関すること>

- 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 マウス開発研究室

准教授 小出 剛 (こいで つよし)

TEL: 055-981-5843 携帯: 090-5030-4589 メール: [tkoide\(ここに@\)nig.ac.jp](mailto:tkoide@nig.ac.jp)

- 静岡県立大学食品栄養科学部環境生命科学科

教授 下位 香代子(しもい かよこ)

TEL & FAX: 054-264-5787 E-mail: [shimoi\(ここに@\)u-shizuoka-ken.ac.jp](mailto:shimoi(ここに@)u-shizuoka-ken.ac.jp)

### <報道担当>

- 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 リサーチ・アドミニストレーター室

清野 浩明(せいの ひろあき) TEL:055-981-6745/(広報)5873 メール: [hseino\(ここに@\)nig.ac.jp](mailto:hseino(ここに@)nig.ac.jp)