

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学

新奇個体との社会性行動を調節する神経メカニズムを特定

マウスにおいて、新奇個体との社会的な相互作用を形成するために不可欠なニューロンを同定しました。このニューロンは扁桃体中心核に存在し、NPBWR1という受容体を発現していました。さらに、ヒト NPBWR1 遺伝子の遺伝的多型が新奇個体との社会性行動を変化させることを明らかにしました。

他者との新たな社会的相互関係の確立は社会性を持つ動物にとって重要であり、その背景には慣れ親しんだ相手よりも新奇な他者との接触を好む傾向（社会的新奇嗜好性）があることが考えられます。この性質は、社会的な交流を広げるために必要ですが、一方、新奇の他個体との接触にはリスクもあります。そのバランスをコントロールする基盤となる分子および神経メカニズムについては十分に解明されていません。

本研究では、マウスにおいて、扁桃体中心核の NPBWR1 ニューロンの活性化が、新奇個体との社会的な相互作用を形成するために不可欠であることを示すとともに、慢性的な社会的敗北ストレス（縄張り本能により劣位のマウスに与えられる精神的ストレス）によって低下した新奇個体に対する社会行動を回復させることが分かりました。

さらに、ヒト NPBWR1 遺伝子をマウスの NPBWR1 ニューロンで過剰発現させたところ、新奇マウスとの接触時に見られる NPBWR1 ニューロンの活動の上昇がなくなり、新奇マウスに対する社会性が障害されました。一方で、この効果は、一塩基多型（SNP）を持つヒト NPBWR1 遺伝子を発現させた場合には観察されませんでした。

これらの知見は、NPBWR1 ニューロンが社会的新奇嗜好性を制御することを示し、ヒト NPBWR1 遺伝子の遺伝的多型が社会性に関わる性格傾向に関与することを示唆します。さらに、うつ病や自閉症患者に見られる社会性障害の治療を目的とした、ヒト NPBWR1 を標的とする創薬研究への応用が期待されます。

研究代表者

筑波大学医学医療系／国際統合睡眠医科学研究機構（WPI-IIIS）

櫻井 武 教授

研究の背景

社会的新奇嗜好性^{注1)}は哺乳類に共通する特性であり、新たな他個体との社会的接触を積極的に求め、繰り返すことで社会的相互関係を確立し、社会集団を形成・拡大します。一方、他個体との社会的接触には、闘争などのリスクがあり、社会的接触は適切に判断されなくてはなりません。また、新奇個体との社会的相互作用の欠如は、うつ病や自閉症などの精神疾患で頻繁に観察されます。このような症状は自閉症モデルマウスでも確認されており、社会的新奇嗜好性を制御する神経メカニズムが哺乳類に共通の進化的起源を持つ可能性が考えられますが、その詳細な仕組みについてはよく分かっていませんでした。社会的接触による感覚入力を統合し、情動、動機付けに関わる脳領域として、扁桃体が関与している可能性が考えられますが、社会的新奇嗜好性を制御する扁桃体の生理的意義についても明らかになっていません。

これまでの研究で、本研究チームは、神経ペプチド B/W (NPB/NPW) の 1 型受容体 (NPBWR1 ニューロン) が扁桃体の中心核 (CeA) に強く発現することに着目し、NPBWR1 遺伝子欠損マウスの表現型の解析により、NPBWR1 が新奇個体との社会行動や情動応答を調節することを明らかにしています。また、ヒト NPBWR1 遺伝子にはアミノ酸置換を伴う機能低下型の一塩基多型 (SNP)^{注2)} が報告されており、ヒトの表情認知における扁桃体の活動性を変化させます。しかし、社会的新奇嗜好性における NPBWR1 の神経メカニズムおよびヒト NPBWR1 遺伝子の役割については不明な点が多く残されていました。

そこで本研究では、NPBWR1 ニューロンに着目し、マウスにおいて、新奇社会的嗜好性を制御する神経メカニズムを解析するとともに、その調節を担うヒト NPBWR1 遺伝子の SNP により、NPBWR1 ニューロンの活動、および新奇個体との社会性行動がどのように変化するかを調べました。

研究内容と成果

本研究では、マウスの CeA に局在する NPBWR1 ニューロンの神経活動を、ファイバーフォトメトリー法^{注3)}により測定しました。その結果、NPBWR1 ニューロンは新奇個体との接触時にその活動が上昇し、既知個体との接触時には同様の活動は見られませんでした (参考図上段)。次に、新奇個体との接触時に高まる NPBWR1 ニューロンの活動の社会的相互作用における役割を検証するため、NPBWR1 ニューロンの活動を操作しました。その結果、NPBWR1 ニューロンを活性化すると新奇個体に対する社会性行動が亢進し、逆に抑制すると社会性が低下しました。この作用は、NPBWR1 ニューロンの投射先の一つである脳幹の微小細胞被蓋核 (MiTg) という部位を介していることが明らかになりました (参考図下段)。また、げっ歯類における社会的敗北ストレスモデル (雄マウスの縄張り本能を利用して、劣位のマウスに精神的ストレスを与えたモデル) を用いて、社会性が低下したマウスの NPBWR1 ニューロンを活性化したところ、新奇個体に対する社会性が回復することが明らかになりました。

さらに、ヒト NPBWR1 遺伝子をマウスの NPBWR1 ニューロンに過剰発現させたところ、正常型のヒト NPBWR1 は、新奇個体接触時に NPBWR1 ニューロンの活動を抑制し、社会性の低下を引き起こしました。一方で、SNP を持つヒト NPBWR1 ではそのような効果は観察されませんでした。これらの結果から、CeA の NPBWR1 ニューロンは社会新奇嗜好性を制御し、ヒト NPBWR1 遺伝子は NPBWR1 ニューロンを抑制することで、社会的相互作用において抑制的に働くことが示唆され、また、ヒト NPBWR1 の遺伝的多型がヒトの社会性を決める一つの要素であることが分かりました。

今後の展開

本研究チームは、CeA の NPBWR1 ニューロンが、既知ではなく新奇な個体との接触によってのみ活性化する仕組みを明らかにするべく、さらに研究を進めています。今後は、CeA の NPBWR1 ニューロンに

シナプス接続する上流のニューロンを特定し、このニューロンが制御されるメカニズムを NPB/NPW の放出メカニズムを含めて明らかにし、NPBWR1 ニューロンの作動原理を解明していきます。これらの研究を通して、新奇と既知の個体識別を行う神経メカニズムをより深く理解するとともに、NPBWR1 ニューロンの制御による、うつや自閉症患者の社会性の回復に向けた新たな治療法の開発につながると期待されます。

参考図

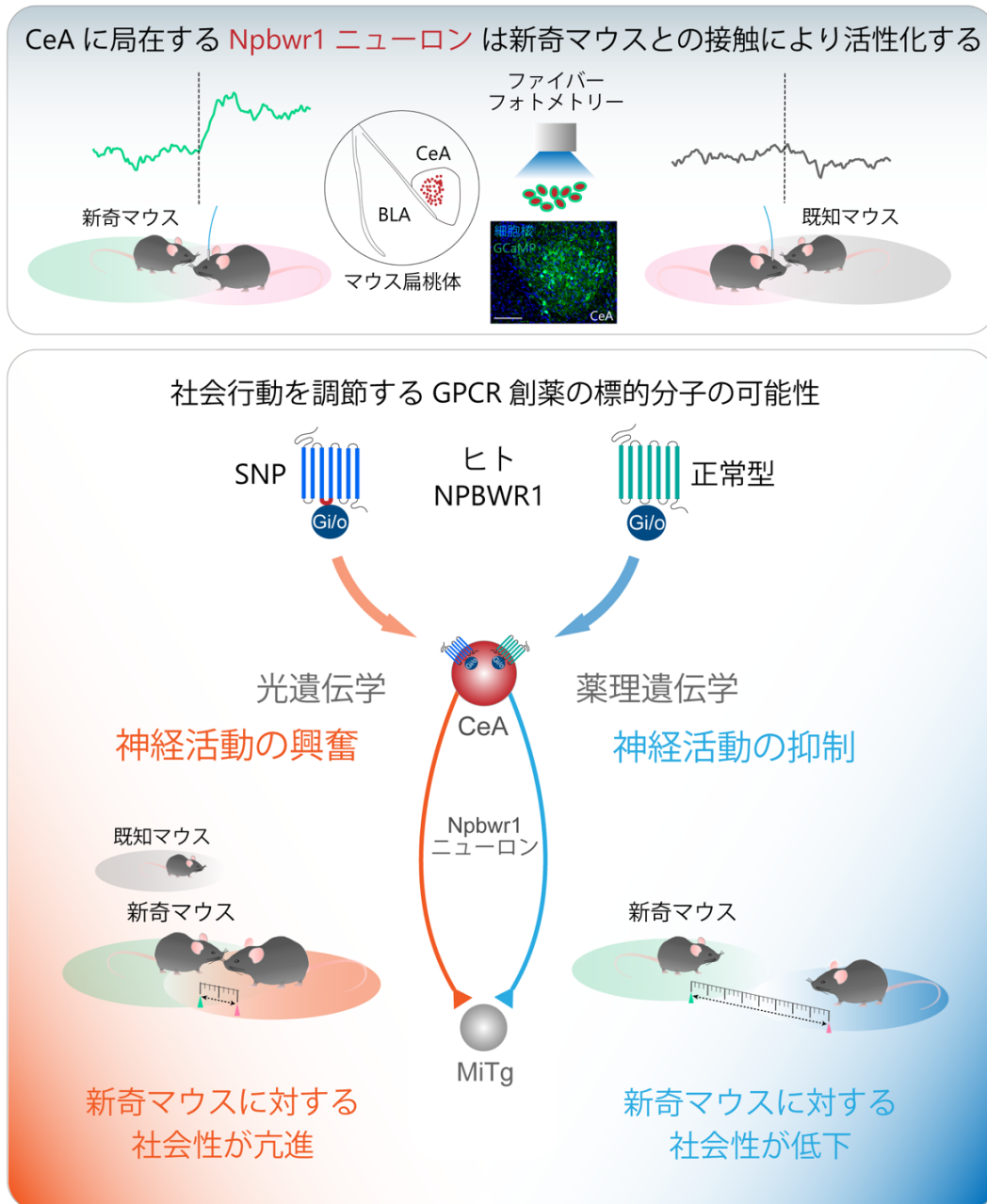


図 本研究成果の要約

用語解説

注 1) 社会的新奇嗜好性

動物が既知の社会的刺激よりも新しい社会的刺激を選ぶ傾向。他者との関係を築き、社会的な適応を高めるための基本的なメカニズムの一つと考えられている。

注2) 一塩基多型 (SNP)

遺伝情報を保つ DNA の塩基配列において、一つの塩基が別の塩基に置き換わる遺伝的変異を指す。SNP が存在する場所によっては、アミノ酸の置換を伴うことが知られている。

注3) ファ이버フォトメトリー法

マウスの脳内に埋め込んだ光ファイバーカニューラ (チューブ) を通して神経細胞に特定の波長の光を照射し、緑色蛍光のカルシウムセンサー (GCaMP) を発現した神経集団のカルシウムの挙動を蛍光強度の変化により測定する技術。

研究資金

本研究は、世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)、AMED ムーンショット型研究開発事業 (JP21zf0127005)、JST 戦略的創造研究推進事業 (CREST) (JPMJCR1655)、新学術領域(ウィルダイナミクス) (16H06401)、科研費 (JP18H02595, JP21H02660、JP19K22465、19H04894) 応用酵素財団、武田科学振興財団、内藤記念科学振興財団、千里ライフサイエンス振興財団、上原記念生命科学財団、他の研究プロジェクトの一環として実施されました。

掲載論文

【題名】 Central Amygdala NPBWR1 Neurons Facilitate Social Novelty Seeking and New Social Interactions

(CeA の NPBWR1 ニューロンは新奇社会的探索および社会的接触を促進する)

【著者名】 Shingo Soya, Koji Toda, Katsuyasu Sakurai, Yoan Cherasse, Yuki C Saito, Manabu Abe, Kenji Sakimura, Takeshi Sakurai.

【掲載誌】 Science Advances

【掲載日】 2025 年 1 月 15 日

【DOI】 10.1126/sciadv.adn1335

問合わせ先

【研究に関すること】

櫻井 武 (さくらい たけし)

筑波大学 医学医療系 教授 / 国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIIS) 副機構長

URL: <https://sakurai-lab.com>

【取材・報道に関すること】

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIIS)

E-mail: wpi-iiis-alliance@ml.cc.tsukuba.ac.jp