



Title	養育行動と攻撃行動に関する扁桃体海馬野ニューロンの同定と機能研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	佐藤, 圭一郎
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第15316号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89875
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Keiichiro_Sato_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（薬科学） 氏 名 佐 藤 圭 一 郎

審査担当者	主査	教 授	南 雅 文
	副査	教 授	中 川 真 一
	副査	准教授	天 野 大 樹
	副査	教 授	奥 野 浩 行

(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科)

学 位 論 文 題 名

養育行動と攻撃行動に関する扁桃体海馬野ニューロンの同定と機能研究

博士学位論文審査等の結果について（報告）

不適切な子育てや育児放棄は子の生命を脅かすのみならず、精神疾患や情動障害の発生リスクを上昇させることが報告されており、親と子の社会親和性を生み出す脳内メカニズム解明と養育を促す方策開発が社会的に強く望まれている。

本論文は、このような現況において、攻撃か養育かを区別して解析できる雄マウスの仔マウスに対する社会性行動に着目し、養育行動と攻撃行動の基盤となる神経機構を明らかにすることを目的としたものである。

活動依存的プロモーターである E-SARE の下流に、薬剤依存的リコンビナーゼ DD-Cre を配置した逆行性ウイルスベクターを構築し、Cre 依存的に目的タンパク質を発現するウイルスを組み合わせて出力特異性に加えて、活動依存性によっても神経細胞を識別できる神経細胞標識法である vPAL (virus-mediated projection-specific and activity-dependent cell labeling) 法を新たに開発した。vPAL 法を用いて、内側視索前野 (MPOA) に投射する扁桃体海馬野 (AHi) ニューロンのうち養育時あるいは攻撃時に活動するニューロンをそれぞれ特異的に蛍光標識し、神経活動マーカー c-Fos の免疫染色と組み合わせた検討により、vPAL 法が目的通りに機能しており、さらに、養育時と攻撃時に活性化する MPOA 投射型 AHi ニューロン集団が異なっていることを明らかにした（以下、養育ニューロンを P ニューロン、攻撃ニューロンを I ニューロンと表記）。

vPAL 法にて標識された父親マウスの P ニューロンと交尾未経験マウスの I ニューロンの電気生理学的特性を解析し、P ニューロンは I ニューロンと比較して静止膜電位が脱分極側にシフトしており、入力抵抗が小さいことを明らかにした。また、I ニューロンを標識後に父親になったマウスと交尾未経験マウスを比較し、I ニューロンの膜特性は父親マウスと交尾未経験マウスの間で有意な変化がないことも示した。次に、注入電流に対する発火数を調べ、P ニューロンは I ニューロンと比較して興奮性が低いこと、また、交尾未経験雄マウスと比較して父親マウスにおける I ニューロンの興奮性が低下していることを明らかにした。最後に、各ニューロンにおけるシナプス伝達を調べ、交尾未経験マウスと比較して父親マウスの I ニューロンに対する興奮性シナプス伝達が減弱していること、一方、抑制性シナプス

伝達には有意な差がないことを見いだした。以上より、IニューロンとPニューロンは電気生理学的特性が異なっており、また、父親になるとIニューロンの興奮性とIニューロンへの興奮性シナプス伝達が抑制されることが示された。

single-cell RNA-seqによる発現遺伝子解析を行い、PニューロンではIニューロンと比較して、346個の遺伝子の発現レベルが高く、673個の遺伝子の発現レベルが低いことが示された。このうち、Pニューロンで発現レベルが高かったPlcg1とHtr7、Iニューロンで発現レベルが高かったSstr3とVipr1のmRNA発現をin situ hybridization法により解析し、single-cell RNA-seqの結果と一致した各ニューロン集団特異的な発現パターンを確認した。以上より、IニューロンとPニューロンは異なる遺伝子発現パターンを有していることが示された。

Pニューロンで多く発現しているHtr7（セロトニン 5-HT₇ 受容体）のアゴニストであるLP44の効果を調べるため、IニューロンとPニューロンをそれぞれ標識したマウスにLP44を腹腔内投与しc-Fos免疫染色を行ったところ、Pニューロンのみが有意に活性化することを明らかにした。電気生理学的解析を行い、LP44処置により静止膜電位が脱分極側にシフトし、入力抵抗が増大することを見いだした。最後に、AHiへのLP44局所投与によりPニューロンを薬理的に活性化させると、交尾未経験雄マウスでみられる仔マウスへの攻撃行動が抑制され、養育行動が促進されることを明らかにした。

これを要するに、著者は、新規に開発した神経細胞標識法であるvPAL法を用いて、MPOA投射型AHiニューロンには仔マウスへの養育と攻撃という相反する行動時に活性化するニューロン集団であるIニューロンとPニューロンが存在し、これらのニューロン集団は遺伝子発現パターンや電気生理学的特性が異なるということ明らかにし、Pニューロンを選択的に活性化させることで仔マウスへの攻撃行動が減弱し、養育行動が促進されるという新知見を得たものであり、養育行動と攻撃行動の基盤となる神経機構の理解に貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士（薬科学）の学位を授与される資格あるものと認める。