

【目的】近年、社会における競争的傾向が高まっている。その際、競争に敗北した人達が精神的健康をいかに保つかということ、個人にとっても社会全体にとっても重要な課題である。マウスやラットといった齧歯類においても、社会的敗北は社会的忌避行動や報酬への嗜好性減弱、不安様行動の亢進といった、うつ病に類似した現象をもたらす。しかし、その神経機構は良く分かっていない。社会的敗北ストレスによって誘導される社会的忌避行動には、前頭前皮質が関与する。また、前頭前皮質にはオキシトシン受容体が発現しており、社会的敗北ストレスによるオキシトシン産生ニューロンの活性化は不安解消を介して社会的忌避行動を緩和しているという仮説が立てられる。本研究では前頭前皮質のオキシトシン受容体発現ニューロンの投射経路選択的な活動操作・活動記録を達成し、社会的敗北ストレスによって引き起こされる社会的接触を求める意欲の変化における役割を明らかにすることを目的とした。

【方法】前頭前皮質のオキシトシン受容体を特異的にノックアウトするため、オキシトシン受容体 (*Oxtr*) のトランスジェニックマウスに対するアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターの脳内局所投与を行った。具体的には、オキシトシン受容体が Cre 依存的に脱落する *Oxtr*-floxed マウスの前頭前皮質に、AAV-CMV-EGFP-2A-Cre あるいは対照群として AAV-CMV-EGFP を、脳定位固定装置を用いて局所投与した。AAV 投与の 4 週間後から高架式十字迷路、社会的忌避行動試験、尾懸垂試験、強制水泳試験を行った。その後、10 日間の ICR マウスによる社会的敗北を与えてから、一連の行動実験を繰り返し行った。最後に、ウイルス投与したマウスの脳切片に対して¹²⁵I で放射性標識した OVTA を用いたオートラジオグラフィーを行い、オキシトシン受容体の脳内における発現を確認した。

【結果】オートラジオグラフィーでは、前頭前皮質に対照群で見られるオキシトシン受容体の発現が、テスト群では大幅に欠損していることが確認された。対照群において、社会的敗北ストレスの前後で高架式十字迷路では open arm の滞在時間低下、尾懸垂試験、強制水泳試験では無動時間の増加が確認され、社会的忌避行動試験では他個体への社会的接触の時間が有意に低下していた。テスト群と対照群の間では社会的敗北を与える前の行動試験では有意差が見られるものはなかった。一方、社会的敗北ストレスを与えた後の行動試験では、高架式十字迷路、尾懸垂試験、強制水泳試験では有意差がなかったものの、社会的忌避行動試験では他個体への社会的接触がテスト群において優位に低かった。こうした実験結果は、前頭前皮質のオキシトシン受容体が社会的敗北ストレスによる社会的忌避行動を緩和するような働きを果たしていることを示唆している。

前頭前皮質オキシトシン受容体の欠失による社会的忌避行動への影響

