

“葛藤”の脳内処理メカニズムの解明へ 脳内タンパク質「X11L」が関与

2009年5月6日プレスリリース

——X11L-KOマウスの特徴は。

佐野：これまで、情動（ここでは感情の基礎となる比較的短期の生物学的反応と定義）の制御に異常を示すモデルマウスが数多く開発されてきましたが、それらの多くは、“不安が強く”“恐怖心も強く”“うつ様で”“社会行動も低下する”など、複数の異常が同時に起こるものでした。特定の情動だけに不全を引き起こすモデルマウスの開発は、感情を処理する脳のメカニズムを解明する上で非常に有用です。X11L-KOマウスは、これまでとはまったく異なる選択的でユニークな情動の異常を示します。

——どんな実験を行ったのですか。

佐野：X11L-KOマウスと野生型マウスを同数ずつ、一つのケージ内で飼育し、二つの方法で食餌制限を行いました。一つ目の方法は“通常より少ない量の餌の塊をマウスの数の半分の数しか与えない”量的制限、二つ目の方法は“通常は常時置いておく餌を1日90分間だけしか十分な量を与えない”時間的制限です。量的制限下では餌取り競争が起き、その結果、X11L-KOマウスの体重が野生型マウスより大きく減りました（図A）。一方、時間的制限下では餌取り競争は起きず、2種類とも同じように体重が減りました（図B）。X11L-KOマウスに身体能力や食欲の低下はありません。この実験結果はX11L-KOマウスが競争に負けやすくなっていることを示しています。

——ほかにどんな特徴があったのですか。

佐野：X11L-KOマウスは、侵入者に対する社会行動が低下していました。また、消極的な行動には不全を示さず、積極的な行動が選択的に低下していました。この特徴により、競争や社会的相互作用など葛藤が生まれる場面で、退却的な行動を選択しやすくなっていると考えています。

——X11Lの役割は。

佐野：遺伝学的手法を用いてX11Lの発現時期を制御する実験から、発達期におけるX11Lの発現が、大人での積極性や社会行動の獲得に重要であることを明らかにしました。ま

彼女と友達になりたい、だけど恥ずかしくて声を掛けづらい—— 私たちにとって“葛藤”はなじみの感情である。広辞苑では、「心の中に、それぞれ違った方向あるいは相反する方向の欲求や考えがあって、その選択に迷う状態」と記されている。しかし、葛藤を処理する脳のメカニズムはいまだ解明されていない。今回、理研脳科学総合研究センター 行動遺伝学技術開発チームは北海道大学と共同で、アダプタータンパク質※1「X11L」に着目し、このタンパク質をつくる遺伝子を欠損させたマウス（X11L-KOマウス）を作製し実験を行った。その結果、このマウスでは、葛藤下において消極性は変わらずに積極性だけが低下することが分かった。意欲や社会性を制御する脳機構の解明に新たな道筋を与えると期待されるこの成果について、佐野良威 研究員に聞いた。

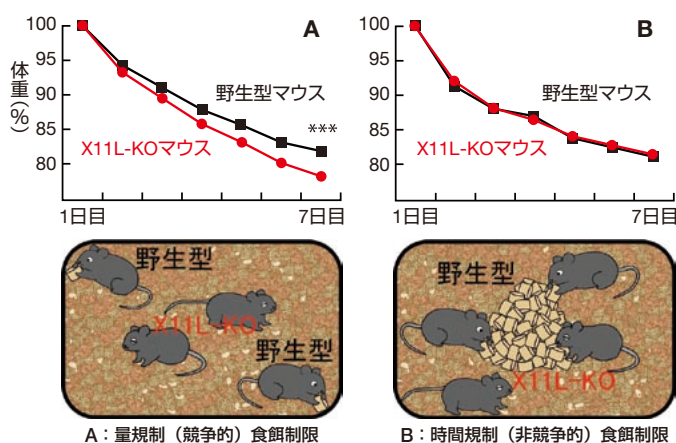


図 競争的、および非競争的食餌制限の結果

A：餌取り競争が生じる餌の量的制限により、X11L-KOマウスは同居する野生型マウスに比べて体重が大きく減少した。

B：餌取り競争が生じにくい時間的制限では、2種類のマウスは同じように体重が減少した。縦軸は自由摂食時の体重を100%として割合で表している。

た、X11L-KOマウスのいくつかの脳領域でモノアミン※2系の異常が観察されました。成長後の情動傾向が、発達期のモノアミン系の状態により決定されるとの報告もあり、X11Lがモノアミン回路の成熟機構に関与し、葛藤を処理する脳基盤の発達において重要な役割を果たしているのではないかと考えています。

——今後の期待は。

佐野：X11L-KOマウスで観察されるような情動の不全を示すモデルマウスは世界でも類例がなく、感情制御の脳のメカニズムの解明という難題に対し、新たな側面を示すと期待されます。また、自閉症や統合失調症における社会行動の低下や興味の喪失に対する治療戦略の探索につながることも期待できます。 R

※1アダプタータンパク質：シグナル分子同士の相互作用を仲介するタンパク質。

※2モノアミン：脳内で情報の伝達に使われている物質。ドーパミン、ノルアドレナリン、セロトニンなどがある。

●本研究成果は、米国の科学雑誌『Journal of Neuroscience』（5月6日号）に掲載されたほか、日本経済新聞（5月8日）などに掲載された。