助成番号　210284

５－２

研 究 成 果 報 告 書

研究テーマ（和文）	ホルモンに制御される可塑的な社会性行動回路		
研究テーマ（英文）	Hormonal regulation of neural circuits for social behaviors		
研究期間	2021 年 ～ 2024 年	研究機関名	ニューヨーク大学神経科学研究所
研究代表者	氏名	（漢字）	山口 隆司
		（カタカナ）	ヤマグチ タカシ
		（英文）	Takashi Yamaguchi
	所属機関・職名		ニューヨーク大学医学部神経科学研究所・ポストドクトラルフェロー
共同研究者 ＊２名をこえる場合は、【別紙追加用紙】（P3）に３人目以降を追記してください。	氏名	（漢字）	
		（カタカナ）	
		（英文）	
	所属機関・職名		
	氏名	（漢字）	
		（カタカナ）	
		（英文）	
	所属機関・職名		

概要 （600 字～800 字程度にまとめてください。）

母性攻撃行動は出産後に出現する社会性行動の一つであり、幼弱個体の保護を目的としている。哺乳類において、妊娠および授乳期には血中ホルモン濃度が劇的に変動することから、ホルモンが母性攻撃行動の形成に関連することが示唆されている。しかし、ホルモンが如何に神経回路を変化させ、母性攻撃行動を促進させるのかは不明な点が多い。これは、個体レベルで特定の時期にのみ、神経回路における時期特異的なホルモンの影響を検討することが困難だからである。そこで本研究では、個体レベルで適応可能な可逆的な遺伝子抑制法を開発することで、妊娠期においてのみ神経回路の特定部位で性ホルモン受容体の発現を抑制し、性ホルモンの母性攻撃行動回路に対する役割を検討した。

マウスにおいて雌雄ともに、攻撃行動の脳内中枢は視床下部の腹内側野腹外側核（VMHvl）にあり、エストロゲン受容体 α（Esr1）を発現する神経細胞が特にその発現に必須となる。VMHvl が他の神経核と如何に共同して攻撃行動を発現させるかという神経回路レベルでの制御機構は不明であったが、申請者は、雄マウスにおいて後方扁桃体（PA）の Esr1 陽性細胞が VMHvl に対する主要な興奮性投射元であることを同定し、Esr1 陽性細胞を介した PA-VMHvl 回路が侵入個体への攻撃行動を制御することを発見した（Yamaguchi et al., 2020, Guo et al., 2023）。さらに申請者は、遺伝薬理学的および光遺伝学的手法を用いて、雌マウスの母性攻撃行動においても、PA-VMHvl 回路が必須であることを明らかにした。さらに、独自に開発した遺伝子発現ノックアウト法により、PA における Esr1 受容体の発現を欠損させることで、Esr1 自体が母性攻撃行動に必須であることも明らかにした。またファイバーフォトメトリー法を用いて、PA の Esr1 陽性細胞の神経活動を経時的に観察することで、血中エストロゲン濃度が最も上昇する出産直後において、同細胞群の社会的標的に対する神経活動が著しく上昇することを発見した。これらの結果から、申請者は血中エストロゲン濃度の上昇が Esr1 受容体を介して、PA および VMHvl における神経細胞の興奮性を上昇させることで、機能的連絡の上昇性を可塑的に誘導し、母性攻撃行動を発現させることを見出し、この行動に対する新たな神経回路学的基盤を示した。

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）

雑誌	論文課題	A hypothalamic pathway that suppresses aggression toward superior opponents				
	著者名	D. Wei et al.,	雑誌名	Nature Neuroscience		
	ページ	774 ～ 787	発行年	2023	巻号	26
雑誌	論文課題	Neural dynamics in the limbic system during male social behaviors				
	著者名	Z. Guo et al.,	雑誌名	Neuron		
	ページ	3288 ～ 3306	発行年	2023	巻号	111
雑誌	論文課題	Estrogenic control of reward prediction errors and reinforcement learning				
	著者名	C. Glolden et al.,	雑誌名	bioRxiv		
	ページ	2023.12. 09.570945	発行年	2023	巻号	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ﾍﾟｰｼﾞ	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ﾍﾟｰｼﾞ	

英文抄録（100 語～200 語程度にまとめてください。）

Lactating animals across species show aggressive behavior to protect infants from threats. However, how hormonal fluctuations during pregnancy affect the maternal brain that induced aggressive behaviors remain poorly understood. Using neural perturbation tools, I showed that the posterior amygdala (PA) – ventromedial hypothalamus ventrolateral part (VMHvl) circuit which I have previously identified to be relevant for aggression in males, serves as a regulatory hub for maternal aggression. Moreover, I demonstrated the estrogen receptor alpha (Esr1) in the PA is necessary for the expression of maternal aggression developing the reversible gene knock down system.