



Title	Oxytocin and CD38 in the paraventricular nucleus play a critical role in paternal aggression in mice
Author(s)	Shabalova, Anna
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/77524">https://doi.org/10.18910/77524</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## 論文内容の要旨

氏名 ( SHABALOVA Anna )	
論文題名	Oxytocin and CD38 in the paraventricular nucleus play a critical role in paternal aggression in mice 室傍核のオキシトシンとCD38がマウスの父親の攻撃行動に重要な役割を果たす
論文内容の要旨	
<p>In mammals, the development of healthy offspring requires maternal care. Behavior by lactating mothers toward other individuals is an important component of maternal aggression. However, it is unclear whether fathers display aggression primed by pups (an external factor), and the protection mechanism is poorly understood. To address this question, we examined paternal aggression in the ICR mouse strain. We found that sires exposed to cues from pups and lactating dams showed stronger aggression toward intruders than did sires that were deprived of family cues or exposed to nonlactating mates. c-Fos immunohistochemistry showed that cells in both the paraventricular and supraoptic nuclei (PVN and SON, respectively) in the hypothalamus of sires exposed to any cues were highly activated. However, c-Fos activation in oxytocinergic neurons was increased only in sires exposed to pup cues and solely in the PVN. In <i>Cd38</i>-knockout sires, the presence of pups induced no or reduced parental aggression; however, this phenotype was recovered, that is, aggression increased to the wild-type level, after intraperitoneal administration of oxytocin (OT). Specific c-Fos activation patterns induced by pup cues were not found in the PVN of knockout sires. These results demonstrate that the PVN is one of the primary hypothalamic areas involved in paternal aggression and suggest that a CD38-dependent OT mechanism in oxytocinergic neurons is critical for part of the behavior associated with the protection of offspring by nurturing male mice.</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏名 ( Shabalova Anna )	
	(職) 氏名
論文審査担当者	主査 教授 松崎 秀夫
	副査 教授 片山 泰一
	副査 特任准教授 辻 知陽

## 論文審査の結果の要旨

哺乳動物では、授乳中の母親が他の個体を攻撃し仔を保護する行動は、仔の健康な成長にとって大切である。しかしながら、父親による他の個体への攻撃行動に関しては不明な点が多く、そのメカニズムもほとんど分かっていない。この点を明らかにするために、本研究では非単婚性 (non-monogamous) で、かつ父親養育行動をするICR系マウスを対象に居住者-侵入者テスト (resident-intruder test) を行い、養育中の仔をもつ父親マウス (resident) が侵入雄マウス (intruder) を攻撃するか否かを異なる条件下で調べ、神経内分泌学的な検討を加えた。

仔マウスと接触した父親マウス (resident) は、家族から隔離されて単独飼育された父親マウス、および仔から隔離されて授乳できない母親マウスに接触刺激を受けた父親マウスと比較して、侵入雄マウス (intruder) に対して強い攻撃性を示した。同様の攻撃性増大は、授乳中の母親マウスとの接触刺激を受けた (すなわちパートナーと仔の両方に接触した) 父親マウスでも認められた。

次に、上記のマウス群の視床下部室傍核 (paraventricular nucleus: PVN) および視索上核 (supraoptic nucleus: SON) のニューロンの活動 (興奮) 性を、抗c-Fos抗体を用いた免疫組織染色によって調べた。家族との接触刺激を受けた父親マウスでは、接触しなかった父親マウスと比較して、多数のニューロンでc-Fosタンパクの発現誘導が観察された。ただし、オキシトシン (Oxytocin: OT) 免疫反応陽性ニューロン中のc-Fos陽性率は、仔との接触刺激を受けた父親マウスのPVNにおいてのみ有意に増加した。

さらに、雄のCD38遺伝子ノックアウトマウスでは、授乳中の母親あるいは仔マウスとの接触刺激で有意に高まるはずの攻撃性が高まらなかった。また、CD38遺伝子ノックアウトマウスのPVNでは、仔マウスとの接触刺激によって誘導されるようなOT免疫反応陽性ニューロンのc-Fos発現増加は見られなかった。しかし、CD38遺伝子ノックアウトマウスにOTを腹腔内投与すると、野生型マウスと同じレベルまで攻撃性が増大した。

上記の通り、本研究ではPVNが父親の攻撃性に関与する主要な部位であり、OT産生ニューロンのCD38依存性OT放出機構が重要な役割を果たすことが示唆された。以上の成果は「父親の攻撃性」に関する中枢神経機構の一端を解明するもので意義は大きく、当研究科の学位授与に値するものと判断した。