

総合論文

マウスの攻撃行動に関する研究

河本 泰生・佐藤 勝紀^{a)}

(農業生産システム学講座)

Studies on Aggressive Behavior in Mice

Yasuo Kawamoto and Katsunori Sato^{a)}

(Department of Agricultural Production Systems)

It is important to elucidate aggressive behavior for effective domestic animal management. Aggressiveness in mice, our model domestic animal, is partly caused by genetic factors. It has not, however, been studied in detail. The present study was designed to produce high and low aggression male mice by selective breeding, and to examine the heritability estimates of aggression, inbreeding coefficient changes, and reproductive performance by selection. In addition, we investigated the effects of different population sizes on aggression, and also intracerebral dynamic neurotransmitters. Genetically different, high (H) and low (L) aggression mice were produced by selection. Our estimated values of heritability and realized heritability of aggression indicated that aggressiveness is influenced mainly by the environment. Inbreeding coefficients in H and L mice showed an increase of about 2% per generation, and 68.2 and 67.1% in the 34th generation of selection. Reproductive performance decreased slightly during selection, induced by the increase in inbreeding coefficients. Isolated H mice induced the highest aggressiveness, without inducing aggressive behavior in isolated L mice. This result indicates that there is a genetic difference in the aggression control system between H and L mice. The serotonin turnover rate is reduced further in H mice than in L mice before the aggression test, suggesting that the serotonergic system is related to aggressive behavior. There were significant differences in dopamine levels between H and L mice. Results obtained from autoreceptor agonists indicate that H mice exhibit a high dopamine biosynthesis and release rate, while H and L mice differ in their aggression auto-control system through autoreceptors in the presynapse. H and L mice exhibit different aggressive behavior changes due to concentrations of dopamine D1 receptors.

Key words : mice, aggressive behavior, selection, genetic parameter, neurotransmitter

I. 緒 言

家畜の管理にあたって、その行動特性を明らかにすることは不可欠である。とりわけ集団飼育の場合、攻撃行動はストレス、不安、葛藤を与え、生産性の低下を引き起こすことから、その解析は重要な課題である。攻撃行動は、下等動物から高等動物まで広く存在する基本的行動である一方、高等動物にとっては高度に社会化された心理現象である。基本的には、他の個体に身体的な危害を与えるための接近行動と定義されているが、複雑な精神作用、生理作用と結びついた現象であり、環境による影響も大きいとされる。家畜のモデル動物であるマウスでは、攻撃性を発現させる要因の1つに遺伝的要因が挙

げられ^{1,6,11,24,25}、攻撃性のポリジーン支配と分系育種の可能性が示唆されて以来、攻撃性への遺伝の関与が注目された。これまで、マウスの攻撃性の選抜育種についてはいくつか報告^{2,12,22,26}されているが、その後十分な解析がなされていない。そこで、本研究は、実験動物のマウスを用いて、その攻撃性について高・低方向へ選抜育種を行い、選抜の効果について検討した。つぎに、攻撃性の遺伝率について検討を加えるとともに、選抜によって作出された系統での近交係数と生産能力の推移について検

Received October 1, 2002

a) 応用動物機能学講座

(Department of Animal Science)

討した。さらに、攻撃性に及ぼす飼育密度の影響や攻撃性に関与するとみられる脳内神経伝達物質の動態について検討した。

II. 攻撃性の高・低への選抜とその効果

攻撃性の選抜は、BALB/C, C57BL/6, C3H/He, DBA/2の4近交系マウスの4元雑種を作出し、これを選抜基礎集団とした。攻撃性試験は7週齢時に行い、同週齢のddY系マウスを対戦相手として、1:1で5分間対戦させ、その間の攻撃行動を測定した。攻撃性の測定は攻撃行動を6段階に分類した内田らの方法²⁶⁾に時間的制約を加えたものを判定基準にして行い、個体ごとに頻度指数(F-score)と強度指数(I-score)を算出した¹⁾。攻撃性の基準は得点が0点:相手に対して何ら関心を示さなかった場合、1点:10秒未満相手を嗅ぐ行動を示した場合、2点:10秒以上相手を嗅ぐ行動を示した場合、3点:10秒未満相手を噛んで攻撃した場合、4点:10秒以上相手を噛んで攻撃した場合、5点:相手を激しく攻撃し、出血させた場合とした。F-scoreは3回の攻撃試験のうち3点以上の行動が観察された割合、I-scoreは3回の攻撃試験の最高得点を平均した値とした。これらの2つのスコアをもとに攻撃性の高・低方向へ選抜を行った⁹⁾。H系とL系における選抜世代に伴うF-scoreとI-scoreの平均値の推移をTable 1に示した。その結果、F-score, I-scoreはいずれも選抜に伴い、H系で

Table 1 Changes in F-score and I-score in the high (H) and low (L) aggression mice

Generation	F-score (%)		I-score (%)	
	H	L	H	L
0	3.3±3.8 ^{a)}		1.5±0.2	
1	33.4±6.4	34.2±6.3	1.6±0.1	1.7±0.2
10	55.8±6.0	22.4±4.2	2.1±0.2	1.0±0.1
28	80.1±4.5	9.0±2.1	2.8±0.1	1.5±0.1
34	76.6±3.3	14.8±2.8	2.6±0.1	0.2±0.1

^{a)}Mean±S.E.

Table 4 Estimation of realized heritability (h^2) in the high (H) and low (L) aggression mice

Generation		Selection response per generation (R)	Accumulated selection differential per generation (S)	Realized heritability (h^2)	
				Realized heritability (h^2)	Corrected realized heritability (h^2t) ^{b)}
1~10	H	0.006±0.011 ^{a)}	0.401±0.013	0.030	0.023
	L	-0.023±0.010	-0.198±0.009	0.232	0.191
22~28	H	0.012±0.019	0.258±0.023	0.093	0.040
	L	0.009±0.010	-0.095±0.006	-0.189	-0.089

^{a)}Mean±S.E.

^{b)} $h^2t = h^2 \times (1 - Ft) / (1 - h^2 \times Ft)$, h^2 : before correction, Ft: inbreeding coefficients to t generation.

は増加し、L系では減少する傾向がみられ、系統間の差は大きくなった。34世代までの選抜結果を基に算出した回帰係数は、いずれも危険率1%で有意であった。I-scoreは、H系のみ有意であった(Table 2)。このことから、攻撃性に対する選抜の効果は明かで、遺伝的に攻撃性の明かに異なる系統が作出された。これらの系統でのlatency time(同居させてから相手に攻撃を仕掛けるまでの潜時)とfighting time(実際に相手を攻撃している時間)について回帰係数の面から検討した結果、いずれも有意であり、H系では攻撃開始時間が短縮され、攻撃時間が長くなることが示された(Table 3)。以上の結果はH系とL系の間では、攻撃性の指標であるF-score, I-scoreに加えて、攻撃開始時間や攻撃時間にも差異が生じてきたことを示している。

III. 攻撃性の遺伝率の推定

上記の4元雑種の無作為交配集団を用いた攻撃性試験の結果から、攻撃性の遺伝率を算出した。遺伝率はF-score=0.326の値を閾値として、Lushら¹⁵⁾の0-1法で

Table 2 Regression coefficients of F-score and I-score per generation in high (H) and low (L) aggression mice

	H	L
F-score (%)	0.013±0.002 ^{a)***b)}	-0.006±0.017**
I-score (%)	0.036±0.005**	-5×10 ⁻⁶ ±0.008

^{a)}Mean±S.E.

^{b)***}Significance at p<0.01.

Table 3 Regression coefficients of latency time and fighting time per generation in the high (H) and low (L) aggression mice

	H	L
Latency time (sec.)	-2.177±0.458 ^{a)***b)}	2.330±0.474**
Fighting time (sec.)	0.255±0.080**	-0.152±0.028**

^{a)}Mean±S.E.

^{b)***}Significant at p<0.01.

推定した。攻撃性の遺伝率は父成分から算出した値が0.030, 母成分から算出した値が0.194, 父母両成分から算出した値が0.112となり, 低い値を示した。Table 4には選抜結果から算出した攻撃性の実現遺伝率と近交係数で補正⁴⁾した値を示した。近交係数で補正した実現遺伝率は補正前の値よりやや小さい値を示したが, 補正前の値と同様の傾向がみられた。このように, 攻撃性の遺伝率の値は低いことから, 攻撃性は環境の影響を強く受けることが示唆された。

IV. 選抜に伴う近交係数と生産能力の推移

小集団あるいは閉鎖集団内で選抜を行うと, 選抜に伴って近交係数が増加することが知られている。そこで, 本研究では, 選抜によって作出された攻撃性の異なる2系統での近交係数と生産能力の推移について検討した。近交係数はFalconerの方法⁴⁾で集団の有効な大きさから算出した。Table 5は選抜系統であるH系, L系における世代当りの集団の有効な大きさと近交係数の値を示した。近交係数はいずれの系統も1世代当り約2%増加し, 34世代ではH系68.2%, L系67.1%となり, 選抜世代に伴い, 近交係数は上昇していることが推定されたが, H系とL系には差が認められなかった。つぎに, 選抜に伴う生産能力の推移について検討した。Table 6が示すように, 分娩率は, 回帰係数でみると, H系-0.460, L系

-0.517と, いずれも有意となり, 両系統とも世代に伴い減少する傾向がみられた。1腹産子数はH系7.2~9.7, L系7.0~9.5で, 回帰係数は各々0.025, -0.003となり, 有意ではなかった。離乳率, 分娩日数も回帰係数は有意ではなかったが, 世代に伴いわずかに減少する傾向がみられた。性比(雄の割合)は, 有意な回帰係数ではないが, 世代に伴いH系では増加し, L系では減少する傾向がみられた。分娩時母親体重, 産子体重, 離乳時体重はいずれも有意な回帰係数ではなかったが, 世代に伴いわずかに増加する傾向がみられた。49日齢体重はH系では増加し, L系ではわずかに減少する傾向が認められた。このように, 選抜に伴い, 繁殖能力はわずかに低下する傾向がみられ, これは近交係数の上昇に起因したものと考えられる。攻撃行動との関連は明かではないが, 巣作り行動はH系が優れており, またT字路・Y字路迷路の学習能力は, 慣らす前ではL系が優れ, 慣らした後は情動性の高いH系がL系と同等の能力を発揮するという系統の特性が明かとなった。

V. 高・低攻撃性(H系・L系)マウスの攻撃行動に及ぼす飼育密度の影響

上記のように, 選抜育種によって作出された高・低攻撃性(H系・L系)マウスでは明かに攻撃行動に系統間差が認められた。攻撃行動にはこのような遺伝的要因に

Table 5 Effective sizes and inbreeding coefficients (%) of population in the high (H) and low (L) aggression mice

Generation		Effective sizes of population per generation (N_e)	Increase of inbreeding coefficients per generation (ΔF)	Total inbreeding coefficients (F)
1~10	H	22.2	2.29	22.9
	L	23.0	2.18	21.8
1~28	H	23.9	2.13	59.7
	L	24.3	2.08	58.3
1~34	H	26.2	2.01	68.2
	L	26.2	1.97	67.1

Table 6 Regression coefficients per generation in the high (H) and low (L) aggression mice

Productive traits	H		L	
	Regression coefficient	Range	Regression coefficient	Range
Delivery rate (%)	-0.460 ^{a)}	70.4~100	-0.517*	73.3~100
Litter sizes	0.025	7.2~9.6	-0.003	7.0~9.5
Weaning rate (%)	-0.174	76.9~100	-0.113	83.3~100
Pregnancy period (day)	-0.016	21.3~23.6	-0.003	21.7~26.4
Female body weight at delivery (g)	0.202	30.8~37.1	0.491	29.7~37.5
Sex ratio (σ %)	0.345	41.8~55.4	-0.148	44.8~53.1
Birth body weight (g)	0.001	1.55~1.69	0.001	1.47~1.74
Female body weight at weaning (g)	0.027	31.7~36.5	0.384	29.0~37.7
Male body weight at 49 days (g)	0.062*	25.5~29.7	-0.017	24.1~28.9

^{a)}*Significance at $p < 0.05$.

加えて各種のストレス¹⁰⁾, 飼育密度^{21,27)}, 食餌などの外部要因も影響を及ぼすことが知られている。一般に, 隔離飼育した場合, 外部からの刺激に対して敏感になり, また, 高密度飼育でも動物間で社会的ストレスが生じ, 闘争行動を激化させるといわれている。本実験では攻撃行動に及ぼす飼育密度の影響を明かにするために, 離乳後(3週齢時)のH系・L系マウスを用いてケージ当り1, 3, 6, 12匹の異なる飼育密度で飼育した場合の攻撃行動について検討した。代表的な攻撃行動である attack bite (噛み付き回数, 時間), tail rattle (尾叩き回数)を取り上げ, 経時的に測定した。attack bite の回数はH系の1匹区では週齢に伴い増加し, 10週齢時で一時的減少がみられたものの, 13週齢時でピークとなり, その後も他の区に比べて高い値が維持された。3匹区でも6週齢以降, 6, 12匹区に比べて高い値を示す傾向が認められた。6, 12匹区では, 全般に低い値を示した。これに対して, L系では, 1匹区でも13週齢までは全く認められなかった。14週齢以降1匹区でわずかに観察されたが, 3, 6, 12匹区では全く認められなかった (Fig. 1)。attack bite の時間についても同様に検討したが, 回数と類似した結果であった。tail rattle の回数はH系の1匹区では6週齢以降, 大きな増減がみられたが, 8, 12, 16週齢時で高い値となり, 20週齢以降も他の区に比較して高い値を推移した。3匹区は1匹区に次いで, 高い値を示した。一方, L系では1匹区以外は全く認められなかったが, 1匹区でもその値は極めて低かった (Fig. 2)。図には示していないが, sniffing の回数はH系, L系とも4週齢以後急激に減少し, 飼育密度間で差は認められなかつ

た。探索行動の locomotion (歩行回数), rearing (立ち上がり回数), 情動行動の jumping (飛び上がり回数)についても観察したが, 飼育密度の明かな影響は認められなかった。しかし, H系ではL系に比べて, locomotion, rearing, jumping は全般に高い値を示す傾向が認められ, この活動的な行動がH系での高い攻撃行動と関連していることが示唆された。このように, 攻撃性は, 飼育密度が低い程高くなる傾向が見られ, H系の1匹区では最も高く, その攻撃性は週齢に伴い高まることが明らかになった。さらに, H系の個別飼育を不透明, 半透明プラスチックの仕切りのある近隣環境で行った結果, 攻撃性が一段と高まることが確認されている。個別飼育による攻撃行動の増加は, 個体同志の闘争抑制機構の欠如がその原因と考えられるが, 選抜育種の結果, H系とL系ではこの闘争抑制機構に遺伝的の差異が生じてきたことが示唆された。また, 本実験の結果は, H系とL系の間では, 自発行動や社会的行動にも差異がみられたことを示している。一方, 高飼育密度の場合, H系とL系では体重の変異に差がみられ, H系での有意な高値は高飼育密度により誘発された攻撃行動(低攻撃性)に起因していることが示唆された²¹⁾。

VI. H系・L系マウスにおける脳内神経伝達物質の動態

攻撃行動の発現には, 中枢セロトニン神経系の関与が指摘されてきた^{3,8,16,23,28,30,31)}。これまでの報告によると, 隔離飼育で攻撃性が誘発されるとセロトニンの代謝産物である5ヒドロキシインドール酢酸量(5-HIAA)の低下及び脳内ノルアドレナリン量の減少が見られ, セロト

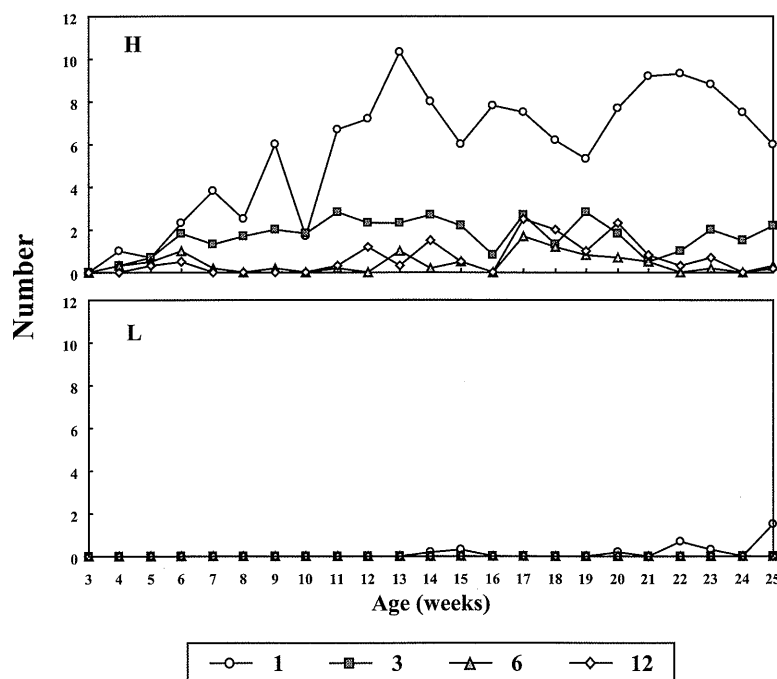


Fig. 1 Changes in the number of attack bites in the high (H) and low (L) aggressive mice kept in groups of different sizes.

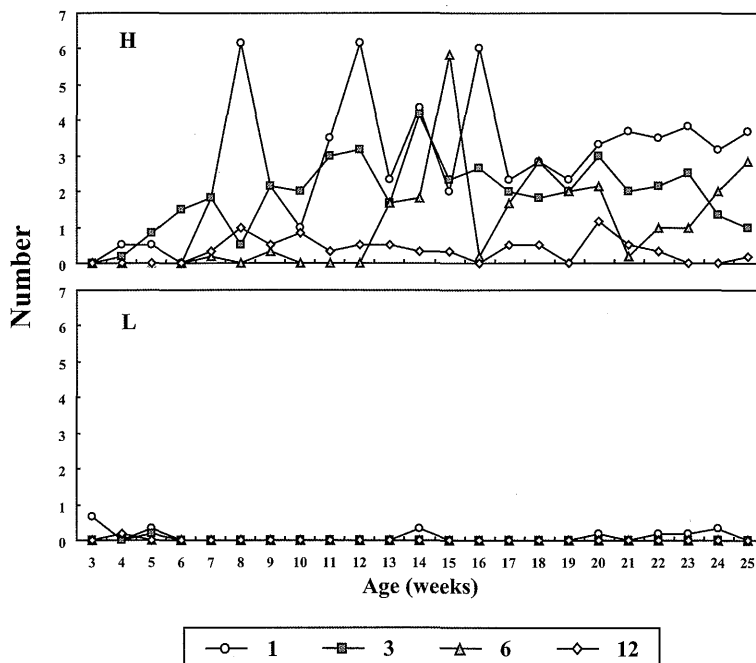


Fig. 2 Changes in the number of tail rattles in the high (H) and low (L) aggressive mice kept in groups of different sizes.

ニン神経系や中枢ノルアドレナリン神経系の機能低下が起こっていることが示唆されている^{3,23}。選抜育種によって作出された攻撃性系統では、これまで検討がなされていないことから、選抜10世代でのH系・L系を用いて微小脳部位（前頭葉皮質、前部帯状回、側座核、中隔、海馬、内側鼻状鉤状回）のセロトニン、ノルアドレナリンなどを取り上げ、攻撃性との関係について検討した^{18,19}。Table 7は攻撃試験を行わない時と攻撃試験直後のH系・L系における4つの脳部位のセロトニン量(5-HT)、5ヒドロキシインドール酢酸量(5-HIAA)、セロトニンの代謝回転(5-HT/ratio)、ノルアドレナリン量(NA)、3メチル4ヒドロキシフェニールセレングリコール量(MHPG)、ノルアドレナリンの代謝回転(NA/ratio)の値を示した。攻撃試験を行わない場合は、5-HTの代謝回転は、3つの脳部位で、H系はL系に対して有意な低値を示した。攻撃試験直後では、攻撃試験を行わなかった場合と比較して、H系では全ての脳部位で有意に増加した。このことは、H系ではセロトニン代謝回転が抑制され、一方L系では亢進していることを示している。Garattiniら⁵、Valzelliら²⁹の報告によると、隔離飼育されたラットを3群、すなわち、マウスを噛み殺す(muricide)、友好的(friendly)、無関心(indifferent)に分けた場合の全脳セロトニン代謝回転は muricide, indifferent ラットで低下し、friendly ラットで増加することをみており、本実験結果と一致している。しかしながら、ノルアドレナリンの代謝では、セロトニンの代謝と共通した明瞭な変化は示されなかった。さらに、5-HT 1A受容体または5-HT 3のアゴニスト (buspirone,

2-Me-5 HT)、アンタゴニスト(NAN-190, MDL-7222)を用いて実験を行った結果、5-HT 1A受容体選択的作用剤(buspirone, NAN-190)によってH系の攻撃行動は有意に抑制され、一方、上記の5-HT 3受容体選択的作用剤では攻撃行動に作用を示さなかった。このことから、攻撃行動には5-HT 1A受容体を含めた神経機構が密接に関与していることが明らかになった。

さらに、H系とL系の雄マウスを用いてドーパミン(DA)量とドーパミン受容体について検討したが、これらは攻撃行動に関与することが示唆されている^{7,13,14}。Table 8からも明かなように、L系でのDA量はH系に比較して6つの脳部位でいずれも有意に低く、H系の6割の値であった。図表には結果を示していないが、ドーパミンD2受容体のシナプス前にある自己抑制性受容体に対する特異的なアゴニストであるBHT 920の投与実験の結果、H系では薬量依存的に攻撃性は低下し、ドーパミンの代謝産物であるDOPAC(dihydroxyphenyl acetic acid)・HVA(homovanillic acid)量とドーパミン放出の指標となるDOPAC/DAも低い値を示した。また、攻撃性試験を行わなかったH系とL系を比較した結果、多くの場合、DA, DOPAC, HVA量はH系が高い値を示す傾向が見られた。さらに、H系の間で攻撃性試験を行ったものと行わなかったものを比較すると、DA, DOPAC, HVA量は全般に攻撃性試験を行ったものが高い値を示す傾向が見られたのに対して、L系では攻撃性試験を行った場合でも行わなかった時と類似した値が多く見られ、H系とは異なる反応を示した。これらの結果から、H系はL系に比較してドーパミン生合成と放出率が高く、H系では

Table 7 Regional serotonin and noradrenaline metabolisms in the high (H) and low (L) aggression mice

Brain regions	Without fighting ^{a)}			After fighting ^{b)}			
		5HT	5HIAA	5HT/ratio ^{c)}	5HT	5HIAA	5HT/ratio
ACC ^{d)}	H	20.5±1.3 ^{e)}	6.97±0.83	0.254±0.028	19.0±1.0	8.17±0.61	0.300±0.010 ^{*f)}
	L	19.6±0.9	8.44±0.53	0.302±0.019	18.6±1.4	8.67±0.22	0.318±0.008
NAC ^{d)}	H	41.4±2.7	11.0±0.80	0.211±0.013*	41.3±4.7	13.4±1.20	0.249±0.014*
	L	32.2±4.5	9.87±1.14	0.237±0.007	36.8±4.1	12.0±0.90	0.248±0.007*
HIP ^{d)}	H	29.4±1.2	13.8±0.80*	0.319±0.011*	28.1±2.0	14.2±0.50	0.338±0.011*
	L	29.5±3.6	17.0±1.50	0.370±0.011	26.5±1.7	16.2±0.80	0.380±0.006
ENT ^{d)}	H	48.9±2.0*	11.2±1.00	0.185±0.009*	49.6±2.3	13.7±0.60*	0.217±0.006*
	L	39.0±4.5	10.7±0.80	0.222±0.016	41.9±3.0	9.93±0.91	0.192±0.012
		NA	MHPG	NA/ratio ^{c)}	NA	MHPG	NA/ratio
ACC	H	22.0±0.9*	2.31±0.66	0.093±0.023*	30.3±2.2*	2.12±0.29	0.065±0.005*
	L	35.0±2.4	1.37±0.25	0.038±0.006	38.38±2.5	1.63±0.32	0.041±0.009
NAC	H	18.0±1.1	2.49±0.17	0.158±0.026	21.7±2.8	2.84±0.67	0.160±0.046
	L	21.3±3.2	1.59±0.37	0.259±0.042	30.6±2.6*	1.94±0.37	0.248±0.040
HIP	H	20.9±0.8	3.45±1.81	0.171±0.108*	22.3±1.3	2.31±0.40	0.097±0.019
	L	25.9±1.4	1.65±0.34	0.059±0.009	32.6±2.3	1.95±0.05	0.057±0.003
ENT	H	22.0±0.7	1.30±0.14	0.056±0.005	21.0±0.8	2.43±0.30*	0.104±0.014
	L	21.5±1.6	1.74±0.29	0.074±0.009	22.9±2.9	2.50±0.18	0.016±0.019

^{a)}Values at the state without fighting. Comparison of the value of H without fighting.

^{b)}Values just after five minutes of fighting against ddy mouse in the paired-open field test. Comparison of the value of exposed to the fighting with that of steady state without fighting.

^{c)}Molar ratio of the 5HIAA/(5HT+5HIAA) or MHPG/(NA+MHPG)

^{d)}ACC: anterior cingulate cortex, NAC: nucleus accumbens, HIP: hippocampus, ENT: entorhinal cortex.

^{e)}Values indicated are pmol/mg protein, mean±S.E.

^{f)}*Significance at $p < 0.05$ after one-way ANOVA with Fisher PSLD.

Table 8 Dopamine levels of brain regions in the high (H) and low (L) aggression mice

	Striatum	Olfactory	Anterior cingulate cortex	Entorhinal cortex	Hippocampus	Temporal cortex	Frontal cortex
H	662±42 ^{a)}	4.5±0.5	5.9±0.3	6.9±1.0	8.8±3.0	2.6±0.3	2.1±0.2
L	388±41 ^{*b)}	2.9±0.4*	3.2±0.3*	3.7±0.4*	1.9±0.5*	1.4±0.04*	0.7±0.06

^{a)}Values indicated are p mols/mg protein, mean±S.E.

^{b)}*Significant differences between H and L at $p < 0.05$.

ドーパミン合成と放出の制御にはシナプス前の自己受容体を介した自己抑制性の機構（放出）が正常に作動しており、一方、L系ではH系に比べて、ドーパミン合成のみならず自己受容体を介した自己抑制性の機構も低下していることが示唆された。さらに、本実験では、ドーパミンD1、D2受容体量とドーパミントランスポーター活性と親和力を測定した²⁰⁾。これらの測定にはD1アンタゴニスト(spiperone)、ドーパミン選択的トランスポーターインヒビター(GBR-12935)の放射性リガンドを用い、それぞれの特異結合活性を測定して求めた。なお、

ドーパミントランスポーターはドーパミンの再取り込みと分解を司る経路であることが知られている。Fig. 3はこれらの結果を示したが、ドーパミンD1量はL系ではH系に比べて有意な増加が見られた。しかしながら、ドーパミンD2受容体量とトランスポーター活性には両系統間に有意差はみられなかった。親和力については、いずれの受容体でも有意な差がみられなかった。このことから、攻撃性の異なるH系とL系ではドーパミンD1受容体量に差がみられ、両系統でのドーパミン放出量と関係していることが示唆された。

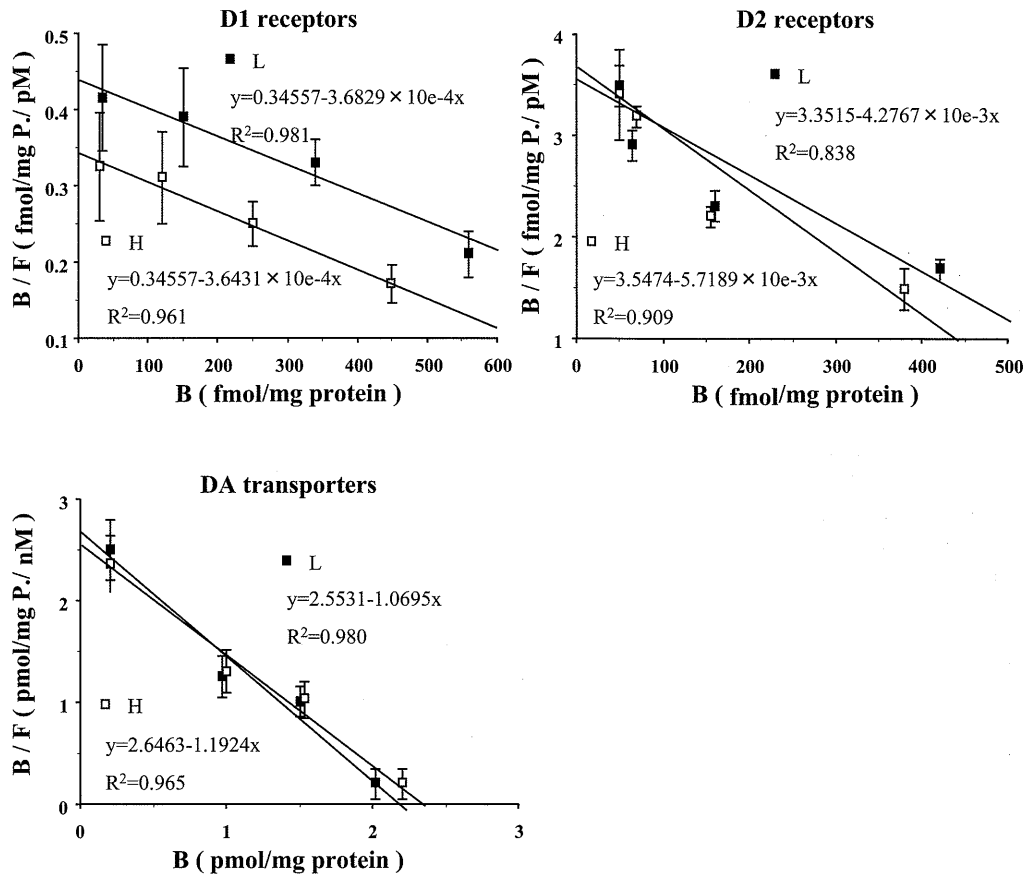


Fig. 3 Dopamine receptors and transporters in the striatum of these model mice.

要 約

家畜の管理にあたって、攻撃行動の解析は重要な課題である。家畜のモデル動物であるマウスでは、攻撃性を発現させる要因の1つに遺伝的要因が挙げられているが、十分な解析がなされていない。そこで、本研究は、マウスの攻撃性について選抜育種を行い、攻撃性の遺伝率を推定するとともに、選抜世代に伴う近交係数と生産能力の推移について検討し、つぎに攻撃性に及ぼす飼育密度の影響について検討した。さらに攻撃性に関与するとみられる脳内神経伝達物質の動態について検討した。攻撃性の選抜結果、遺伝的に攻撃性の異なる2つの系統(高・低攻撃性系統: H系・L系)の作出に成功した。また、攻撃性の遺伝率、実現遺伝率の値はともに低い値となり、攻撃性は環境の影響を強く受けることが示唆された。H系・L系での選抜に伴う近交係数は1世代当り約2%増加し、選抜34世代では、各々68.2、67.1%の値を示した。両系統とも選抜に伴い、繁殖能力のわずかな低下が認められたが、これは近交係数の上昇に起因したものと考察した。攻撃行動に及ぼす飼育密度の影響についてみると、H系では個別飼育が最も高い攻撃行動を示し、これに対してL系では個別飼育でもほとんど攻撃性は認められな

かった。このことから、H系とL系では闘争抑制機構に遺伝的の差異が生じてきたことが示唆された。脳内神経伝達物質について検討した結果、攻撃試験を行わない場合にはH系ではL系に比べてセロトニンの代謝回転は有意に低い値を示した。このことは、H系ではセロトニン代謝が抑制され、一方L系では亢進しており、攻撃行動にはセロトニンの重要な関与が示唆された。また、H系とL系では、ドーパミン量にも明かな差異がみられた。さらに、ドーパミンD2受容体のシナプス前にある自己受容体に対する特異的なアゴニスト(BHT 920)を用いた実験の結果から、H系はL系に比較してドーパミン生成と放出率が高く、H系とL系ではシナプス前にある自己受容体を介した自己抑制性の機構に差異があることが示唆された。攻撃性の異なるH系とL系ではドーパミンD1受容体にも差がみられ、両系統でのドーパミン放出量と関係していることが示唆された。

謝 辞

本研究は、前岡山大学医学部助教授、現医療法人祥和会福山脳血管医学研究所所長の盛政忠臣氏、農学部教授及川卓郎氏との共同で行われたものである。実験の遂行にあたり、協力してくれた動物遺伝学教室大学院生の桜井岳夫、長尾淳二、梁井秀樹、学部生の富山

由紀, 岡田英樹, 遠藤 治, 佐々木真弓, 滝本英二の諸氏, 山地畜産開発学・家畜生産技術学教室学部生の藤木 亨, 中村さや子, 堀内朋子, 藤久保琢也, 神野 純, 石井義郎, 大西真琴, 二階堂正, 平松敏子の諸氏, 実験動物学・家畜育種学教室大学院生の中尾 忍, 松井宏吉, 福森雅一, 学部生の岩井信吾, 岡田弘志, 笹尾 毅, 岩崎恵子, 名藤正人の諸氏に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Bevan, J. M., W. Bevan and B. F. Williams : Spontaneous aggressiveness in young castrate C3H male mice treated with three dose levels of testosterone. *Physiol. Zool.*, **31**, 284-288 (1958)
- 2) Ebert, P. E. and J. S. Hyde : Selection for agonistic behavior in wild female *Mus musculus*. *Behav. Genet.* **6**, 291-304 (1976)
- 3) Eison, A. S., M. S. Eison, M. Stanley and L. A. Riblet : Serotonergic mechanisms in the behavioral effects of buspirone and gepirone. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **24**, 701-707 (1986)
- 4) Falconer, D. S. : Introduction to Quantitative Genetics. (Third edition), pp. 70-74, 267 Longman Scientific & Technical., New York (1989)
- 5) Garattini, S., E. Giacolone and L. Valzelli : Biochemical changes during isolation induced aggressiveness in mice. In *Aggressive Behavior*, pp. 179-187, Excerpta Med. Foundation, Amsterdam (1969)
- 6) Garipey, J. L., K. E. Hood and R. B. Cairns : A developmental-genetic analysis of aggressive behavior in mice III. *J. Compar. Psychol.* **102**, 392-399 (1988)
- 7) Garipey, J. L., L. Paul, P. Gendreau, B. Robert, R. B. Cairns, H. Mark and M. H. Lewis : D1 dopamine receptors and the reversal of isolation induced behaviors in mice. *Behav. Brain Res.*, **95**, 103-111 (1998)
- 8) Hodge, G. K. and L. L. Butcher : 5-Hydroxytryptamine correlates of isolation-induced aggression in mice. *Eur. J. Pharmacol.*, **28**, 326-337 (1974)
- 9) 河本泰生・盛政忠臣・長尾淳二・庄盛敏廉 : マウスにおける攻撃性の高, 低への選抜効果. *Neurosci.*, **19**, 1-4 (1993)
- 10) Kurk, M. R., A. M. Vander Poel and T. P. deVos-Frerichs : The induction of aggressive behavior by electrical stimulation in the hypothalamus of male rats. *Behav.*, **70**, 292-322 (1979)
- 11) Lagerspetz, K. M. : Genetic and social causes of aggressive behavior in mice. *Scand. J. Psychol.*, **2**, 167-173 (1961)
- 12) Lagerspetz, K. M. and K. Y. Lagerspetz : Changes in the aggressiveness of mice resulting from selective breeding, and learning and social isolation. *Scand. J. Psychol.* **12**, 241-248 (1971)
- 13) Lewis, M. H., J. L. Garipey, S. Southerland, R. B. Mailman, and R. B. Cairns : Alterations in central Dopamine pathways induced by selective breeding for aggression and by social experience. *Abst. Social Neurosci.*, **14**, part 2 969 (1988)
- 14) Lewis, M. H., J. L. Garipey, R. B. Mailman, P. Gendreau, and D. E. Nichols : Social reactivity and D1 Dopamine receptors. *Neuropsychopharmacol.* **10**, 115-122 (1994)
- 15) Lush, J. L., W. F. Lamoureux and L. N. Hazel : The heritability of resistance to death in the fowl. *Poult. Sci.*, **27**, 375-388 (1948)
- 16) Malick, J. B. and A. Barnett : The role of serotonergic pathways in isolation-induced aggression in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **5**, 55-61 (1976)
- 17) Mos, J., B. Oliver, M. Poth and H. Aken : The effects of intraventricular administration of eltoprazine, 1-(3-trifluoromethylphenyl) piperazine hydro-chloride and 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetraline on resident intruder aggression in the rat. *Eur. J. Pharmacol.*, **212**, 295-298 (1992)
- 18) 盛政忠臣・長尾淳二・河本泰生・金行孝雄・上村尚人・庄盛敏廉 : 攻撃行動に関するモデル動物の作成および攻撃行動に対するセロトニン神経系の関与に関する研究. *精神薬療基金研究年報*, 第25集, 103-109 (1993)
- 19) 盛政忠臣・金行孝雄・長尾淳二・上村尚人・河本泰生・庄盛敏廉 : 攻撃行動に関するモデル動物の作成および攻撃行動とセロトニン神経系の関与. *Neurosci.*, **20**, 213-216 (1994)
- 20) Morimasa, T., K. Kaneyuki, Y. Kawamoto, T. Oikawa and K. Sato : Characteristics dopamine metabolism, dopamine receptors and dopamine transporters in the striatum of high and low aggressive mice substrains. In *Frontiers of the Mechanisms of Memory and Dementia* (T. Kato ed.), pp. 107-108, Elsevier Science B. V. (2000)
- 21) Oikawa, T., Y. Kawamoto, S. Nakamura, T. Morimasa and K. Sato : Body weight of high and low aggression mice under various population densities. *J. Appl. Genet.*, **41**, 35-42 (2000)
- 22) Ortmessen, G. A. van and Th. C. M. Bakker : Artificial selection for short and long attack latencies in wild *Mus musculus domesticus*. *Behav. Genet.* **11**, 115-126 (1981)
- 23) Popova, N. K., N. N. Voitenko, A. V. Kuricov, and M. A. Avgustinovich : Evidence for the involvement of central serotonin in mechanism of domestication of silver foxes. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **40**, 751-756 (1991)
- 24) Scott, J. P. : Genetic differences in the social behavior of inbred strains of mice. *J. Hered.*, **33**, 11-15 (1942)
- 25) Scott, J. P. and E. Fredericson : The causes of fighting in mice and rats. *Physiol. Zool.*, **27**, 273-309 (1951)
- 26) 内田 宏・水間 豊 : マウスの攻撃性に関する分系育種. *日畜会報*, **54**, 439-446 (1982)
- 27) Valzelli, L. and S. Garattini : Biochemical and behavioral changes induced by isolation in rats. *Neuropharmacol.*, **11**, 17-23 (1972)
- 28) Valzelli, L. : 5-Hydroxytryptamine in aggressiveness. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, **11**, 255-263 (1974)
- 29) Valzelli, L. and S. Bernasconi : Aggressiveness by isolation and brain serotonin turnover changes in different strains of mice. *Neuropsychobiol.*, **5**, 129-135 (1979)
- 30) Welch, B. L. and A. S. Welch : Greater lowering of brain and adrenal catecholamine in group housed than in individually housed mice administered DL- α -methyltyrosine. *J. Pharm. Pharmacol.* **20**, 244-246 (1968)
- 31) White, S. M., R. F. Fucarik and J. A. Moyer : Effects of serotonergic agents on isolation-induced aggression. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **39**, 729-736 (1991)