



Title	自閉スペクトラム症モデルマウスを用いた社会性行動の制御に関わる神経基盤解析
Author(s)	北川, 航平
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105584
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

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 (北 川 航 平)

論文題名 自閉スペクトラム症モデルマウスを用いた社会性行動の制御に関わる神経基盤解析

論文内容の要旨

社会性行動は、個体の生存や繁殖において不可欠な行動様式であり、他者との相互交流といった協調行動から、縄張り争いにおける攻撃行動に至るまで、その形態は多様である。ヒトを含む多くの哺乳類にとって、適切な状況下で適切な社会性行動を選択する能力（社会性）は、個体の生存や繁殖に不可欠である。自閉スペクトラム症（Autism Spectrum Disorder; ASD）は、社会性の障害を中核症状とする代表的な疾患の一つである。その発症メカニズムには依然として不明な点が多く、中核症状に対する確立された治療法も存在しない。したがって、社会性を制御する神経基盤の理解と、その破綻によるASD発症メカニズムの解明が強く求められている。社会性行動の制御には広範な脳領域が関与しており、前帯状皮質（Anterior Cingulate Cortex; ACC）は社会性制御回路のハブとして機能すると考えられている。ASD患者におけるACCの活動異常や、ACC損傷による社会性行動の変化が報告されているものの、ACC内の特定の神経細胞集団がどのように社会性を制御しているのか、またその破綻がどのようにASDの病態に寄与しているのかは十分に理解されていない。本研究では、マウスを用いた行動学的・生理学的解析により、社会的刺激に応答するACC神経回路の機能的役割と、ASDモデルマウスにおけるその破綻メカニズムの解明を目的とした。

ACCは、社会性のみならず注意や情動など多様な機能を担う不均一な神経細胞集団から構成されている。そのため、社会性制御メカニズムの解明には、社会的文脈において特異的に活動する神経細胞集団を標的とすることが重要である。そこでまず本研究では、活動依存的標識法（Targeted Recombination in Active Populations法; TRAP法）を用い、他個体との社会的相互交流（新奇侵入マウスとの接触）によって活性化されるACC神経細胞集団を特異的に標識・活動操作する実験系を構築した。TRAP法により標識された「社会的刺激応答性ACC神経細胞」に対し、抑制型DREADD（hm4Di）を用いて活動抑制を行った結果、被験マウスが社会性行動（匂い嗅ぎや毛づくろいなど）に費やす時間が有意に減少し、一方で攻撃行動を示す個体の割合が増加した。オープンフィールド試験において不安様行動や自発運動量に変化が見られなかったことから、この活動抑制による行動変化は、社会性に特異的であることが示唆された。これらの結果は、社会的刺激に応答するACC神経細胞集団が、他個体への攻撃的な衝動を抑制し、友好的な社会的交流を維持・促進するために不可欠な役割を担っていることを示している。

次に、ASDの病態におけるACC神経回路の役割を解明するため、ASD関連遺伝子 *POGZ* に変異を導入したASDモデルマウス（*Pogz*^{+/mut}マウス）を用いた解析を行った。まず、ファイバーフォトメトリー法を用いて、自由行動下におけるACC興奮性神経細胞の活動を記録した。その結果、野生型マウスでは、社会的交流の開始に伴う一過性の神経活動上昇が見られた。一方、*Pogz*^{+/mut}マウスでは、ベースラインの持続的な神経活動が過剰であるにもかかわらず、社会的交流に伴う一過性の応答が減弱しており、これが社会性障害の原因であることが示唆された。次に、この神経活動パターンの異常が生じる分子・細胞メカニズムを探索するため、社会的刺激によって活性化されたACC神経細胞を分取し、網羅的遺伝子発現解析（RNA-seq）を行った。その結果、*Pogz*^{+/mut}マウスの活性化細胞集団において、特定の抑制性神経細胞サブタイプに特異的なマーカー遺伝子群の発現が有意に低下していることが明らかとなった。次に、この抑制性神経細胞サブタイプに特異的なファイバーフォトメトリーを実施した結果、野生型マウスでは、新奇マウスの導入に伴う持続的な神経活動の増加、および社会的交流中の活動低下を示した。このことから、特定の抑制性神経細胞サブタイプによる興奮性神経細胞のベースライン活動の抑制とその解除が、社会性行動に対する興奮性神経の活動応答を制御していることが示唆された。一方で*Pogz*^{+/mut}マウスでは、この抑制性神経細胞サブタイプの全体的な活動レベルが低く、交流開始時の活動低下応答も野生型マウスと比べて小さい傾向が見られた。以上の結果から、*Pogz*^{+/mut}マウスでは、特定の抑制性神経細胞サブタイプの興奮性神経細胞に対する活動制御が適切に機能せず、神経活動の信号対雑音比（S/N比）が低下することで社会性が障害されていることが示唆された。最後に、特定の抑制性神経細胞サブタイプの機能不全が社会性障害の直接的な原因であるかを検証するため、活性化型DREADDを用いて*Pogz*^{+/mut}マウスのACCにおける当該抑制性神経細胞サブタイプを人為的に活性化した。

その結果、*Pogz*^{+/mut}マウスの社会性行動の低下は野生型と同レベルまで回復した。なお、別の抑制性神経細胞サブタイプを活性化しても改善効果は見られなかったことから、この病態メカニズムは同定された抑制性神経細胞サブタイプに特異的であることが示唆された。

本研究は、ACCにおける社会的刺激応答性神経細胞が、攻撃行動を抑制し友好的な交流を促進するという社会性行動の恒常性維持に重要な役割を果たすことを明らかにした。さらに、ASDモデルである*Pogz*^{+/mut}マウスを用いた解析から、ACCの特定の抑制性神経細胞サブタイプの機能不全が、興奮／抑制（E/I）バランスの破綻を引き起こすことで、社会性行動障害が生じていることが示唆された。本研究の成果は、特定された抑制性神経回路を標的とした創薬研究の進展を通じて、対症療法に留まらないASDの中核症状に対する新規治療戦略の確立に貢献することが期待される。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (北 川 航 平)			
	(職)		氏 名
論文審査担当者	主 査	教授	橋本 均
	副 査	教授	堤 康央
	副 査	教授	近藤 昌夫

論文審査の結果の要旨

社会性行動は、個体の生存や繁殖において不可欠な行動様式であり、他者との相互交流といった協調行動から、縄張り争いにおける攻撃行動に至るまで、その形態は多様である。ヒトを含む多くの哺乳類にとって、適切な状況下で適切な社会性行動を選択する能力（社会性）は、個体の生存や繁殖に不可欠である。自閉スペクトラム症（Autism Spectrum Disorder; ASD）は、社会性の障害を中核症状とする代表的な疾患の一つである。その発症メカニズムには依然として不明な点が多く、中核症状に対する確立された治療法も存在しない。したがって、社会性を制御する神経基盤の理解と、その破綻によるASD発症メカニズムの解明が強く求められている。社会性行動の制御には広範な脳領域が関与しており、前帯状皮質（Anterior Cingulate Cortex; ACC）は社会性制御回路のハブとして機能すると考えられている。ASD患者におけるACCの活動異常や、ACC損傷による社会性行動の変化が報告されているものの、ACC内の特定の神経細胞集団がどのように社会性を制御しているのか、またその破綻がどのようにASDの病態に寄与しているのかは十分に理解されていない。

ACCは、社会性のみならず注意や情動など多様な機能を担う不均一な神経細胞集団から構成されている。そのため、社会性制御メカニズムの解明には、社会的文脈において特異的に活動する神経細胞集団を標的とすることが重要である。そこでまず本学位論文において北川は、活動依存的標識法（Targeted Recombination in Active Populations法; TRAP法）を用い、他個体との社会的相互交流（新奇侵入マウスとの接触）によって活性化されるACC神経細胞集団を特異的に標識・活動操作する実験系を構築した。TRAP法により標識された「社会的刺激応答性ACC神経細胞」に対し、抑制型DREADDを用いて活動抑制を行った結果、被験マウスが社会性行動（匂い嗅ぎや毛づくろいなど）に費やす時間が有意に減少し、一方で攻撃行動を示す個体の割合が増加した。オープンフィールド試験において不安様行動や自発運動量に変化が見られなかったことから、この活動抑制による行動変化は、社会性に特異的であることが示唆された。これらの結果は、社会的刺激に応答するACC神経細胞集団が、他個体への攻撃的な衝動を抑制し、友好的な社会的交流を維持・促進するために不可欠な役割を担っていることを示している。

次に北川は、ASDの病態におけるACC神経回路の役割を解明するため、所属研究室の先行研究において樹立した、ASD関連遺伝子*POGZ*に変異を導入したASDモデルマウス（*Pogz*^{+/mut}マウス）を用いた解析を行った。まず、ファイバースコピメトリー法を用いて、自由行動下におけるACC興奮性神経細胞の活動を記録した。その結果、野生型マウスでは、社会的交流の開始に伴う一過性の神経活動上昇が見られた。一方、*Pogz*^{+/mut}マウスでは、ベースラインの持続的な神経活動が過剰であるにもかかわらず、社会的交流に伴う一過性の応答が減弱しており、これが社会性障害の原因であることが示唆された。次に、この神経活動パターンの異常が生じる分子・細胞メカニズムを探索するため、社会的刺激によって活性化されたACC神経細胞を分取し、網羅的遺伝子発現解析（RNA-seq）を行った。その結果、*Pogz*^{+/mut}マウスの活性化細胞集団において、特定の抑制性神経細胞サブタイプに特異的なマーカー遺伝子群の発現が有意に低下していることが明らかとなった。次に、この抑制性神経細胞サブタイプに特異的なファイバースコピメトリーを実施した結果、野生型マウスでは、新奇マウスの導入に伴う持続的な神経活動の増加、および社会的交流中の活動低下を示した。このことから、特定の抑制性神経細胞サブタイプによる興奮性神経細胞のベースライン活動の抑制とその解除が、社会性行動に対する興奮性神経の活動応答を制御していることが示唆された。一方で*Pogz*^{+/mut}マウスでは、この抑制性神経細胞サブタイプの全体的な活動レベルが低く、交流開始時の活動低下応答も野生型マウスと比べて小さい傾向が見られた。以上の結果から、*Pogz*^{+/mut}マウスでは、特定の抑制性神経細胞

サブタイプの興奮性神経細胞に対する活動制御が適切に機能せず、神経活動の信号対雑音比（S/N比）が低下することで社会性が障害されていることが示唆された。最後に、特定の抑制性神経細胞サブタイプの機能不全が社会性障害の直接的な原因であるかを検証するため、活性化型DREADDを用いて*Pogz*^{+/mut}マウスのACCにおける当該抑制性神経細胞サブタイプを人為的に活性化した。その結果、*Pogz*^{+/mut}マウスの社会性行動の低下は野生型と同レベルまで回復した。なお、別の抑制性神経細胞サブタイプを活性化しても改善効果は見られなかったことから、この病態メカニズムは同定された抑制性神経細胞サブタイプに特異的であることが示唆された。

以上、本論文は、ACCによる社会性制御の神経基盤、ならびにASDモデルマウスにおける特定の抑制性神経細胞の機能不全に起因する社会性障害の病態機序を解明し、当該神経集団への介入がASDの中核症状に対する新たな治療標的となる可能性を世界に先駆けて示したものであり、博士（薬科学）の学位論文に値するものと認める。