



Title	疾患モデルマウスを用いた染色体3q29領域欠失による社会性障害の病態解析
Author(s)	竹本, 智哉
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105585
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 (竹 本 智 哉)

論文題名 疾患モデルマウスを用いた染色体3q29領域欠失による社会性障害の病態解析

社会的相互作用や社会的コミュニケーションを含む社会行動は、哺乳類における適応行動の中心的な役割を果たしており、その破綻は個体の発達や、集団内での役割の形成に大きな影響を及ぼす。近年の研究により、社会行動は単一の脳領域だけが制御するのではなく、例えば意思決定を担う前頭前野や情動制御を担う扁桃体、などを含む複数の高次情報を処理する脳領域が関与する行動であることが明らかになってきた。一方で、感覚処理に関連する感覚皮質もまた社会行動に重要な役割を果たすことが近年示されてきている。例えば嗅覚に関連する嗅球は、フェロモンなどの化学情報を伝達し、その神経活動の調節を通して社会行動の基盤となる情報処理に寄与していることが近年示されてきた。しかし、社会行動に関連するその他の感覚モダリティからの情報伝達や、その情報を制御する脳内メカニズムには未だ不明な点が多い。したがって、社会行動を制御する神経基盤とその破綻によって生じる社会性障害の病態メカニズムを明らかにするためには、高次脳領域のみならず感覚皮質にも注目し、感覚皮質が社会行動を制御する神経システムにおいて担う機能と、その機能の破綻が社会行動に与える影響を理解することが重要である。

近年の全ゲノムシーケンスなどを用いた遺伝学研究から、染色体コピー数変異(CNV)を含むレアバリエントの一部が、精神疾患の発症に対して強く関与することが明らかになっている。ヒトゲノム 3q29 領域欠失(3q29 欠失)は、約 1.6M 塩基長、およそ 21 のタンパク質をコードする遺伝子の欠失を伴う CNV である。この欠失は約 30,000 人に 1 人の割合で生じる頻度の低い CNV ではあるが、社会性障害を特徴とする自閉スペクトラム症(ASD)や統合失調症といった精神疾患に対するオッズ比が 20~100 と非常に高い。また、患者の約 80%が社会性障害を有することから、3q29 欠失は社会性障害の発症に強く関与することが示唆されており、同欠失によって引き起こされる脳機能の異常の解明が、社会性障害の病態メカニズムの理解に大きく貢献することが期待される。これまでに我々は、マウスにおける 3q29 欠失と相同なゲノム領域に欠失を導入したモデルマウス(Df(h3q29)/+マウス)を世界に先駆けて作製し、Df(h3q29)/+マウスが社会行動の異常などの精神疾患様の行動異常を示すことを明らかにしてきた。しかし、Df(h3q29)/+マウスの社会行動異常の責任脳領域やその分子病態は不明な点が多く残されている。

これまでに当研究室では、Df(h3q29)/+マウスの社会行動異常に関わる脳領域の同定を目指し、独自に開発した全脳イメージングシステムと神経活動レポーターマウスを用いた解析によって、Df(h3q29)/+マウスの聴覚野が、他個体との社会行動刺激に対して過剰に応答することを明らかにした。聴覚野は聴覚情報の処理を担う一次感覚皮質であり、音の周波数や大きさ等、音の基本的特性を反映した神経活動を表現するだけではなく、行動課題への従事や、運動や自己発声などの聴覚情報以外の情報によって神経活動の調節を受け、高次情報を統合した神経活動を示す脳領域であると考えられている。加えて、聴覚野は養育行動や他者からの学習など、社会的な行動の制御にも関与していることが示唆されており、社会性障害の発症に聴覚野が関与する可能性が期待される。しかし、社会的交流において聴覚野の神経活動が果たす具体的な機能や、その活動の破綻が社会的交流に与える影響は未だ明らかにされていない。

これまでに、モノアミンや神経ペプチドなどの神経調節系は、脳領域をまたぐ神経システムレベルで活動を調節することが近年示されている。また、その破綻は社会行動の障害を引き起こすことも明らかになってきた。したがって、神経調節系に注目することによっても、社会行動の神経基盤と社会性障害の病態メカニズムが明らかになることが期待される。社会行動の制御において重要な神経調節系として、オキシトシンシグナル系が知られている。オキシトシンは他者との交流、信頼やつがいの形成など社会性の制御に重要な役割を持つことが種を超えて示されている神経ペプチドである。ヒトにおいては、オキシトシン受容体の変異と人の社会性に関連性があることや、オキシトシンシグナル伝達の障害が ASD や統合失調症などの精神疾患の発症と関連する可能性があることが示唆され

ている。また、マウスにおいては、オキシトシンや、オキシトシン受容体のノックアウトマウスが社会行動の異常を示すことが示されており、社会行動異常の発症にオキシトシンシグナルの異常が関与することが示唆されている。従って、3q29 欠失を有する患者で社会性障害が高頻度に見られることを踏まえると、オキシトシンシグナルに着目し社会性障害の病態研究を行うことは有用な戦略であると考えられるが、3q29 欠失とオキシトシンシステムとの直接的な関連性はこれまで明確ではなく、3q29 欠失がオキシトシンシグナル系に影響を及ぼすかどうかは検証されていなかった。

以上を踏まえ、本研究では、Df(h3q29)/+ マウスの社会行動障害を引き起こす病態機序の分子レベルでの解明と、Df(h3q29)/+ マウスで観察された社会的刺激に対する聴覚野の応答異常の病態的意義の解明を目的として、オキシトシンシグナルに着目した分子病態解析並びに社会行動中の聴覚野の神経活動に着目した解析を行なった。まず、オキシトシンの投与によって Df(h3q29)/+マウスの社会行動が改善されることを見出した。続いて、主にオキシトシンを産生する視床下部室傍核(PVN)におけるオキシトシン陽性細胞の数が Df(h3q29)/+マウスでは低下することや、大脳皮質中のオキシトシン量が Df(h3q29)/+マウスでは低下することを見出した。続いて、社会行動中のマウス聴覚野の神経活動測定により、野生型マウスの聴覚野が社会行動時に特徴的な挙動を示す一方で、Df(h3q29)/+マウスの聴覚野は社会行動時に野生型マウスとは異なる挙動を示すことを明らかにした。さらに、野生型マウスならびに Df(h3q29)/+マウスの聴覚野を人為的に操作することにより、各マウスの社会行動が調節されることを示した。さらに、マウスの音声コミュニケーション手段である超音波発声 (USV) に対する嗜好性が Df(h3q29)/+マウスで低下していたことから、USV のような社会的意味を持つ聴覚情報の評価・処理過程にも障害が存在する可能性が示唆された。

これらの知見は、これまで十分に解明されていなかった3q29欠失に起因する社会性障害の病態メカニズムの理解を大きく前進させるものであり、とりわけオキシトシンシグナルと聴覚野の活動の連関に基づく社会行動制御という新たな視点を提示した点に本研究の主な意義がある。加えて、社会行動異常および聴覚野活動の異常が中枢聴覚系の機能異常に起因する可能性が高いこと、さらにUSVのような社会的意味を持つ聴覚情報の評価・処理過程にも障害が存在する可能性が示唆されたことは、この新たな視点を支持・補強する知見として、今後の分子・神経回路レベルの研究に重要な基盤を提供するものである。。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (竹 本 智 哉)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	橋本 均
	副 査	教授	深田 宗一郎
	副 査	教授	岡田 欣晃

論文審査の結果の要旨

社会的相互作用や社会的コミュニケーションを含む社会行動は、哺乳類における適応行動の中心的な役割を果たしており、その破綻は個体の発達や、集団内での役割の形成に大きな影響を及ぼす。近年の研究により、社会行動は単一の脳領域だけが制御するのではなく、例えば意思決定を担う前頭前野や情動制御を担う扁桃体などを含む複数の高次情報を処理する脳領域が関与する行動であることが明らかになってきた。一方で、感覚処理に関連する感覚皮質もまた社会行動に重要な役割を果たすことが近年示されてきている。例えば嗅覚に関連する嗅球は、フェロモンなどの化学情報を伝達し、その神経活動の調節を通して社会行動の基盤となる情報処理に寄与していることが近年示されてきた。しかし、社会行動に関連するその他の感覚モダリティからの情報伝達や、その情報を制御する脳内メカニズムには未だ不明な点が多い。したがって、社会行動を制御する神経基盤とその破綻によって生じる社会性障害の病態メカニズムを明らかにするためには、感覚皮質にも注目し、感覚皮質が社会行動を制御する神経システムにおいて担う機能と、その機能の破綻が社会行動に与える影響を理解することが重要である。

近年の全ゲノムシーケンスなどを用いた遺伝学研究から、染色体コピー数変異(CNV)を含むレアバリエーションの一部が、精神疾患の発症に対して強く関与することが明らかになっている。ヒトゲノム3q29領域欠失(3q29欠失)は、約1.6M塩基長、およそ21のタンパク質をコードする遺伝子の欠失を伴うCNVである。この欠失は約30,000人に1人の割合で生じる頻度の低いCNVではあるが、社会性障害を特徴とする自閉スペクトラム症(ASD)や統合失調症といった精神疾患に対するオッズ比が20～100と非常に高い。また、患者の約80%が社会性障害を有することから、3q29欠失は社会性障害の発症に強く関与することが示唆されており、同欠失によって引き起こされる脳機能の異常の解明が、社会性障害の病態メカニズムの理解に大きく貢献することが期待される。これまでに我々は、マウスにおける3q29欠失と相同なゲノム領域に欠失を導入したモデルマウス(Df(h3q29)/+マウス)を世界に先駆けて作製し、Df(h3q29)/+マウスが社会行動の異常などの精神疾患様の行動異常を示すことを明らかにしてきた。しかし、Df(h3q29)/+マウスの社会行動異常の責任脳領域やその分子病態は不明な点が多く残されている。

これまでに竹本が所属する研究室では、Df(h3q29)/+マウスの社会行動異常に関わる脳領域の同定を目指し、独自に開発した全脳イメージングシステムと神経活動レポーターマウスを用いた解析によって、Df(h3q29)/+マウスの聴覚野が、他個体との社会行動刺激に対して過剰に応答することを明らかにした。聴覚野は聴覚情報の処理を担う一次感覚皮質であり、音の周波数や大きさ等、音の基本的特性を反映した神経活動を表現するだけではなく、行動課題への従事や、運動や自己発声などの聴覚情報以外の情報によって神経活動の調節を受け、高次情報を統合した神経活動を示す脳領域であると考えられている。加えて、聴覚野は養育行動や他者からの学習など、社会的な行動の制御にも関与していることが示唆されており、社会性障害の発症に聴覚野が関与する可能性が考えられる。しかし、社会的交流において聴覚野の神経活動が果たす具体的な機能や、その活動の破綻が社会的交流に与える影響は未だ明らかにされていない。

これまでに、モノアミンや神経ペプチドなどの神経調節系は、脳領域をまたぐ神経システムレベルで活動を調節することが近年示されている。また、その破綻は社会行動の障害を引き起こすことも明らかになってきた。したがって、神経調節系に注目することによっても、社会行動の神経基盤と社会性障害の病態メカニズムが明らかになることが期待される。社会行動の制御において重要な神経調節系として、オキシトシンシグナル系が知られている。オキシトシンは他者との交流、信頼やつがいの形成など社会性の制御に重要な役割を持つことが種を超えて示されている神経ペ

ブチドである。ヒトにおいては、オキシトシン受容体の変異と人の社会性に関連性があることや、オキシトシンシグナル伝達の阻害がASDや統合失調症などの精神疾患の発症と関連する可能性があることが示唆されている。また、マウスにおいては、オキシトシンや、オキシトシン受容体のノックアウトマウスが社会行動の異常を示すことが示されており、社会行動異常の発症にオキシトシンシグナルの異常が関与することが示唆されている。従って、3q29欠失を有する患者で社会性障害が高頻度に見られることを踏まえると、オキシトシンシグナルに着目し社会性障害の病態研究を行うことは有用であると考えられるが、3q29 欠失とオキシトシンシステムとの直接的な関連性はこれまで明確ではなく、3q29 欠失がオキシトシンシグナル系に影響を及ぼすかどうかは検証されていなかった。

以上を踏まえ、本研究において竹本は、Df(h3q29)/+ マウスの社会行動障害を引き起こす病態機序の分子レベルでの解明と、Df(h3q29)/+ マウスで観察された社会的刺激に対する聴覚野の応答異常の病態的意義の解明を目的として、オキシトシンシグナルに着目した分子病態解析並びに社会行動中の聴覚野の神経活動に着目した解析を行なった。まず、オキシトシンの投与によってDf(h3q29)/+マウスの社会行動が改善されることを見出した。続いて、主にオキシトシンを産生する視床下部室傍核(PVN)におけるオキシトシン陽性細胞の数がDf(h3q29)/+マウスでは低下することや、大脳皮質中のオキシトシン量がDf(h3q29)/+マウスでは低下することを見出した。続いて、社会行動中のマウス聴覚野の神経活動測定により、野生型マウスの聴覚野が社会行動時に特徴的な挙動を示す一方で、Df(h3q29)/+マウスの聴覚野は社会行動時に野生型マウスとは異なる挙動を示すことを明らかにした。さらに、野生型マウスならびにDf(h3q29)/+マウスの聴覚野を人為的に操作することにより、各マウスの社会行動が調節されることを示した。さらに、マウスの音声コミュニケーション手段である超音波発声 (USV) に対する嗜好性がDf(h3q29)/+マウスで低下していたことから、USVのような社会的意味を持つ聴覚情報の評価・処理過程にも障害が存在する可能性が示唆された。

以上、本論文において竹本は、これまで十分に解明されていなかった3q29欠失に起因する社会性障害の病態メカニズムの理解を大きく前進させるオキシトシンシグナルと聴覚野の活動の連関に基づく社会行動制御という新たな視点を提示した。加えて、社会行動異常および聴覚野活動の異常が中枢聴覚系の機能異常に起因する可能性が高いこと、さらにUSVのような社会的意味を持つ聴覚情報の評価・処理過程にも障害が存在する可能性が示唆されたことは、この新たな視点を支持・補強する知見として、今後の分子・神経回路レベルの研究に重要な基盤を提供するものであると考えられることから、博士（薬科学）の学位論文に値するものと認める。