

Title	ASDにおける社会性障害に寄与する脳構造異常と脳機能異常の解析
Author(s)	植野, 寛貴
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105592
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、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">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 (植野 寛貴)	
論文題名	ASDにおける社会性障害に寄与する脳構造異常と脳機能異常の解析
論文内容の要旨 自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder; ASD) は、社会的コミュニケーション障害を主症状の一つとする神経発達症である。近年、ASDの発症には、大脳皮質発生期におけるエピジェネティクス変化が関与することが明らかになりつつある。母体ウイルス感染や、ヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を有する抗てんかん薬バルプロ酸 (valproic acid; VPA) の妊娠期投与は、大脳皮質の正常な構造形成および神経回路形成を攪乱し、ASD発症リスクを高めると考えられている。実際、ASD患者の死後脳研究では、大脳皮質における層構造異常など、発生期に生じたと考えられる皮質形成異常が成体期にも残存していることが報告されている。また、これら構造的異常に加えて、前頭前野、前帯状皮質、感覚野などの様々な脳領域における活動異常がASD患者を対象とした脳画像研究により明らかにされている。さらに、安静時に活動するデフォルトモードネットワークをはじめとする大規模ネットワークにおいても、機能的結合異常が多数報告されており、ASDは局所的な脳機能異常とネットワークレベルの機能異常が重層的に関与する病態であると考えられる。しかし、発生初期の大脳皮質の構造異常が、どのようなネットワーク異常を介して社会的行動異常につながるのかは、未だ十分に解明されていない。そこで本研究では、胎生12.5日目に母体にVPAを投与することで作製する、胎仔期VPA曝露マウスをASDモデルとして用い、発生期の大脳皮質構造異常と、成体期における機能的結合異常を多階層的に解析することで、社会性障害の神経基盤を明らかにすることを目的とした。 第一章では、発生期に新生する興奮性神経細胞の分布異常に着目し、胎仔期VPA曝露が大脳皮質形成過程に及ぼす影響を検討した。大脳皮質の層構造は、発生期に新生する興奮性神経細胞が厳密に制御された移動過程を経て形成されるが、この過程の破綻は、皮質回路形成や高次脳機能に長期的な影響を及ぼす可能性がある。本研究では、遺伝学的手法を用いて特定の時期に新生する興奮性神経細胞を標識し、胎生後期および成体期における大脳皮質内分布を解析した。その結果、胎仔期VPA曝露により、複数の皮質領域において興奮性神経細胞の層内分布に偏りが生じることが示唆された。これらの分布異常は、発生期に形成された後、成体期まで持続する可能性が示され、皮質構造異常が一過性ではなく長期的に固定されることを示唆する結果が得られた。また、皮質層構造の変化の程度と成体期における社会的行動指標との間に関連がみられる傾向が認められ、発生期に生じた皮質構造異常が社会性障害の基盤となり得る可能性が示唆された。 第二章では、成体期における社会的行動時の脳機能異常に焦点を当て、全脳レベルでの機能的結合ネットワークの解析を行った。社会的行動は単一の脳領域によって制御されるのではなく、複数の脳領域が相互に情報をやり取りするネットワーク活動によって成立すると考えられている。本研究では、最初期遺伝子レポーターシステムを用いた全脳活動マッピングと、機械学習を用いた社会的行動解析を組み合わせることで、胎仔期VPA曝露マウスにおける社会性低下と神経活動変化の関係を詳細に評価した。その結果、胎仔期VPA曝露マウスでは、社会的行動時に脳全体で神経活動の過剰な亢進が認められる一方で、前頭前野および感覚関連皮質におけるネットワーク中心性が低下しており、これらの領域が社会的行動を統合的に制御するハブとして十分に機能していない可能性が示された。このことは、脳全体が過活動状態にあるにもかかわらず、情報統合の効率が低下しているという、ASD病態の特徴的な側面を反映していると考えられる。また、ASD患者において社会性改善効果が報告されている利尿薬bumetanideや抗てんかん薬 clonazepam、phenytoinを胎仔期VPA曝露マウスに腹腔内投与したところ、社会的行動の改善とともに、前頭前野および感覚関連皮質におけるネットワーク中心性の回復が認められた。さらに、ASD患者の社会性障害に対する臨床報告のない利尿薬amilorideも同様の効果を示すことを明らかにし、新たな治療薬候補としての可能性を示した。一方で、薬物間で回復する脳領域間結合のパターンには差異がみられ、社会性の回復には特定の結合の正常化よりも、ネットワーク全体におけるハブ機能の回復が重要である可能性が示唆された。 以上より、本研究は、胎仔期に生じた大脳皮質構造の異常が成体期まで持続し、脳ネットワークにおけるハブ機能の低下を介して社会性障害へ至るという階層的な病態メカニズムを提示するものである。発生期の局所的な構造異常と、成体期の広域ネットワーク異常を統合的に捉えた本研究の成果は、ASDにおける社会性障害の神経基盤理解を深め	

るとともに、ネットワーク中心性を指標とした新たな治療評価や病態分類への応用可能性を示すものである。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (植 野 寛 貴)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	橋本 均
	副 査	教授	池田 賢二
	副 査	教授	齋藤 達哉

論文審査の結果の要旨

自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder; ASD) は、社会的コミュニケーション障害を主症状の一つとする神経発達症である。近年、ASDの発症には、大脳皮質発生期におけるエピジェネティクス変化が関与することが明らかになりつつある。母体ウイルス感染や、ヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を有する抗てんかん薬バルプロ酸 (valproic acid; VPA) の妊娠期投与は、大脳皮質の正常な構造成形成および神経回路形成を攪乱し、ASD発症リスクを高めると考えられている。実際、ASD患者の死後脳研究では、大脳皮質における層構造異常など、発生期に生じたと考えられる皮質形成異常が成体期にも残存していることが報告されている。また、これら構造的異常に加えて、前頭前野、前帯状皮質、感覚野などの様々な脳領域における活動異常がASD患者を対象とした脳画像研究により明らかにされている。さらに、安静時に活動するデフォルトモードネットワークをはじめとする大規模ネットワークにおいても、機能的結合異常が多数報告されており、ASDは局所的な脳機能異常とネットワークレベルの機能異常が重層的に関与する病態であると考えられる。しかし、発生初期の大脳皮質の構造異常が、どのようなネットワーク異常を介して社会的行動異常につながるのかは、未だ十分に解明されていない。そこで本学位論文の研究では、胎生12.5日目に母体にVPAを投与することで作製する、胎仔期VPA曝露マウスをASDモデルとして用い、発生期の大脳皮質構造異常と、成体期における機能的結合異常を多階層的に解析することで、社会性障害の神経基盤を明らかにすることを目的とした。

本学位論文第一章では、興奮性神経細胞の分布異常に着目し、胎仔期VPA曝露が大脳皮質形成過程に及ぼす影響を検討した。遺伝学的手法を用いて特定の時期に新生する興奮性神経細胞を標識した結果、胎仔期VPA曝露により、複数の皮質領域において興奮性神経細胞の層内分布に偏りが生じることが示唆された。これらの分布異常は、発生期に形成された後、成体期まで持続する可能性が示され、皮質構造異常が一過性ではなく長期的に持続することを示唆する結果が得られた。また、皮質層構造の変化の程度と成体期における社会的行動指標との間に関連がある傾向が認められ、発生期に生じた皮質構造異常が社会性障害の基盤となり得る可能性が示唆された。

また第二章では、成体期における社会的行動時の脳機能異常に焦点を当て、全脳レベルでの機能的結合ネットワークの解析を行った。最初期遺伝子レポーターシステムを用いた全脳活動マッピングと、機械学習を用いた社会的行動解析を組み合わせることで、胎仔期VPA曝露マウスにおける社会性低下と神経活動変化の関係を詳細に評価した。その結果、胎仔期VPA曝露マウスでは、社会的行動時に脳全体で神経活動の過剰な亢進が認められる一方で、前頭前野および感覚関連皮質におけるネットワーク中心性が低下しており、これらの領域が社会的行動を統合的に制御するハブとして十分に機能していない可能性が示された。このことは、脳全体が過活動状態にあるにもかかわらず、情報統合の効率が低下しているという、ASD病態の特徴的な側面を反映していると考えられる。また、ASD患

者において社会性改善効果が報告されている利尿薬bumetanideや抗てんかん薬clonazepam、phenytoinを胎仔期VPA曝露マウスに腹腔内投与したところ、社会的行動の改善とともに、前頭前野および感覚関連皮質におけるネットワーク中心性の回復が認められた。さらに、ASD患者の社会性障害に対する臨床報告のない利尿薬amilorideも同様の効果を示すことを明らかにし、新たな治療薬候補としての可能性を示した。一方で、薬物間で回復する脳領域間結合のパターンには差異がみられ、社会性の回復には特定の結合の正常化よりも、ネットワーク全体におけるハブ機能の回復が重要であることが示唆された。

以上、本論文において植野は、胎仔期に生じた大脳皮質構造の異常が成体期にまで持続し、脳ネットワークにおける回路中心性の低下を介して社会性障害へ至るという階層的な病態メカニズムを提示し、ASDにおける社会性障害の神経基盤の理解を深めるとともに、ネットワーク中心性を指標とした新たな治療評価や病態分類への応用に貢献する結果を得たことにより、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。