



Title	Semaphorin 6D tunes amygdalar circuits for emotional, metabolic, and inflammatory outputs
Author(s)	泉, 真祐子
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/98734
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">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
Synopsis of Thesis

氏 名 N a m e	泉 真祐子
論文題名 Title	Semaphorin 6D tunes amygdalar circuits for emotional, metabolic, and inflammatory outputs (Sema6Dは情動、代謝、炎症応答に関わる扁桃体の神経回路形成を担う)
<p>論文内容の要旨</p> <p>〔目 的(Purpose)〕</p> <p>神経-免疫-代謝連関は、生体において各臓器の機能維持に重要である。近年、これらの連関が末梢臓器内のみならず、脳により制御されていることが報告されつつあるが、詳細な分子メカニズムは不明である。そこで、本研究では、脳による神経-免疫-代謝連関制御の分子機序解明を目的とした。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>ヒトデータを用いたゲノムワイド関連解析およびフェノムワイド関連解析から複数の精神系形質（ADHD、統合失調症、神経質気質など）、代謝系形質（BMI、体脂肪量など）に共通する分子としてセマフォリン6D（SEMA6D）を同定した。次にSema6Dの機能解析をマウスモデルで行った。中枢神経応答の評価目的に、複数の行動試験を行ったところ、Sema6D欠損により不安様行動の増強を認めた。さらに、代謝・造血応答の評価目的に、Sema6D欠損マウスを用いて高脂肪食負荷肥満モデルを行ったところ、Sema6D欠損マウスでは肥満抵抗性を認め、肝臓、内臓脂肪、皮下脂肪、褐色脂肪への脂肪沈着が抑制され、骨髄での著明なミエロイド系血球の増加や末梢血での好中球増加を認めた。次に、これらの表現型への交感神経シグナルの関与を検討するため、Sema6D欠損マウスにおいてβ3アドレナリン受容体を欠損させ、高脂肪食負荷を行ったところ、肥満抵抗性および造血異常の改善を認めたことから、交感神経の過剰な活性化が上述の表現型の原因であることがわかった。Sema6Dの結合相手であるプレキシンA4（PLXNA4）の寄与についても検討したところ、高脂肪食負荷下において、PLXNA4欠損マウスでもSema6D欠損マウスと同様に肥満抵抗性と造血異常を認めたことから、Sema6D-PLXNA4シグナルが交感神経の過剰な活性化を抑制していることが明らかとなった。次に、Sema6Dの発現由来細胞を決めるために、骨髄キメラマウスや種々のコンディショナルノックアウトマウスを用いて行動試験および高脂肪食負荷を行ったところ、神経細胞特異的Sema6D欠損により不安様行動の増強と肥満抵抗性、造血異常を認めたことから、神経細胞由来のSema6Dが情動、代謝、造血応答に関与することがわかった。さらに、Spatial transcriptomicsとsingle nucleus RNA-seq (snRNA-seq)の統合解析を行い、情動と自律神経応答を制御する脳内の責任部位の同定を試みた。Spatial transcriptomicsおよびin situ hybridizationの結果から、Sema6DとPLXNA4がそれぞれ扁桃体の中心核および外側核に特異的に発現していることを明らかにした。次に、野生型およびSema6D欠損マウスの扁桃体を用いてsnRNA-seqを行ったところ、Sema6D欠損による興奮性ニューロンのシナプス機能異常、抑制性ニューロンのGABAシグナル異常が示唆されたことから、ゴルジ染色による扁桃体外側核興奮性ニューロンの樹状突起の形態解析および質量分析イメージングによる扁桃体中心核の神経伝達物質定量を行った。その結果、Sema6D欠損マウスでは興奮性ニューロンにおいて未熟スパインの増加を認め、GABA分泌量の低下を認めた。最後に、アデノ随伴ウイルスを用いて扁桃体中心核特異的Sema6D欠損マウスを作製し、行動試験および高脂肪食負荷を行ったところ、不安様行動の増強と肥満抵抗性を認めたことから、扁桃体中心核のSema6Dがシナプス成熟やGABAシグナルを介して情動、代謝、造血応答を制御することが明らかとなった。</p> <p>〔総 括(Conclusion)〕</p> <p>扁桃体の抑制性ニューロンに発現するSema6Dはシナプス形成やGABAシグナルを介して、情動や代謝、炎症応答を共役させる。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 泉 真祐子				
論文審査担当者	(職)	氏 名		
	主 査	大阪大学教授	熊ノ御 淳	男
	副 査	大阪大学教授	竹田 潔	男
	副 査	大阪大学教授	下村 伊一郎	男

論文審査の結果の要旨

脳は記憶や心の動きだけではなく、代謝や免疫応答といった他臓器の機能も制御することが明らかとなりつつある。しかし、心の動きと全身代謝・炎症応答を制御する脳内のメカニズムには不明な点が多く、本論文はその制御機構の解明を目指したものである。

申請者は、ヒトの遺伝型および表現型の網羅的解析を行い、代謝系形質と精神系形質の間に遺伝的相関を見出すとともに、両者に共通する原因遺伝子としてセマフォリン6Dを同定した。さらにマウスを用いて空間的トランスクリプトーム解析と細胞トランスクリプトーム解析の統合を行い、扁桃体においてセマフォリン6Dが神経細胞のスパインの形態を制御するとともに、神経伝達物質であるGABAの量を調節することで、ストレス下における不安な気持ち、全身代謝、炎症応答を調節することを明らかにした。

本研究は、代謝疾患や慢性炎症を脳の機能異常として捉え直す必要性、および精神疾患の背景に代謝や慢性炎症などの疾患が潜んでいる可能性を示唆する。以上より本論文は博士（医学）の学位授与に値する。