

科学研究費助成事業（特別推進研究）公表用資料
〔令和3（2021）年度 中間評価用〕

令和元年度採択分
令和3年3月31日現在

発達障害に関わる神経生物学的機構の霊長類的基盤の解明

Elucidating the primate basis of neurobiological mechanisms underlying developmental disorders



課題番号：19H05467

高田 昌彦（TAKADA Masahiko）

京都大学・霊長類研究所・教授

研究の概要（4行以内）

本研究では、ヒトに近縁のサル類を対象にして、ソーシャルマインドの醸成と制御に関する遺伝子と神経回路の同定および機能解明により、集団もしくは集団の中の個体による社会的行動、社会的行動を規定する神経ネットワーク活動、更に、神経ネットワーク活動を支配する認知ゲノム発現の生物学的トライアングル連関のメカニズムを様々な革新的技術を用いて明らかにする。

研究分野：神経科学

キーワード：発達障害、社会的行動、神経ネットワーク、認知ゲノム、霊長類

1. 研究開始当初の背景

我々が適応的な社会生活を営むために作り、他方では社会そのものを創出するもの、それがソーシャルマインドである。ソーシャルマインドを育むことは、社会的・集団的行動を通して、自己と他者の関係を良好に保ち、日常を快適に過ごすうえで必要不可欠である。科学技術の長足の進歩による社会環境の劇的な変化を特徴とする現代社会において、ソーシャルマインドおよびその破綻としての発達障害（自閉スペクトラム症や統合失調症など）の神経メカニズムを明らかにし、得られた知見を社会実装していくことは、社会性を巡る問題の多くが関連する社会的行動とその根底にある認知機能や精神機能を統合的に理解するうえで喫緊の課題である。

2. 研究の目的

本研究では、ヒトに近縁のサル類（マカクザル、マーモセット）を対象にして、研究のパラダイムシフトにより、従来の「個体レベルの生命科学」から「社会・集団レベルの生命科学」への転換を図り、ソーシャルマインドおよびその破綻としての発達障害に関わる神経生物学的機構の霊長類的基盤の解明を目指す。本研究の目的は、ソーシャルマインドを醸成し、その制御に関する遺伝子と神経回路の同定および機能解明に重点をおき、集団もしくは集団の中の個体による社会的行動（集団行動、個体間交渉）、社会的行動を規定する神経ネットワーク活動、更に、神経ネットワーク活動を支配する認知ゲノム発現の生物学的トライアングル連関のメカニズムを明らかにすることである。

3. 研究の方法

本研究では、発達障害に関与するリスク遺伝子の網羅的探索と機能解析、ウイルスベクターシステムを駆使した脳内遺伝子導入による発達障害モデル開発、集団ケージにおける多個体行動同時トレース、社会的認知機能を評価する2個体同時神経活動計測など、サル類を対象にした様々な革新的技術により、以下に記載する6つの研究項目を包括的に推進する。

4. これまでの成果

<研究項目1> 神経路選択的な光遺伝学的/化学遺伝学的活動操作を同時適用できる新規介入手法の開発：アデノ随伴ウイルス（AAV）の1型と2型のモザイクキャプシドを利用した改変型ベクター（AAV2.1）に、オプシン遺伝子、DREADDレセプター分子をそれぞれ搭載した高性能ウイルスベクターの作製を完了し、それらを用いた共同研究を精力的に展開している。

<研究項目2> 全脳的かつ全ニューロンの遺伝子導入技術の開発：上記と同様にして、キャプシド改変によるモザイクAAVベクター（AAV9.2）を開発し、当該ベクターをマカクザルやマーモセットの新生児に血管内投与した結果、従来のベクターに比べてニューロンへの遺伝子導入効率が全脳レベルで向上したことを検証した。また、血液脳関門（BBB）が閉鎖している幼弱期や成体期における全脳の遺伝子導入を実現するため、マイクロバブルと経頭蓋集束超音波照射を用いたBBBの一過性開放技術による外来遺伝子導入システムの最適化に着手した。

< 研究項目 3 > 神経回路操作による発達障害霊長類モデルの作出と行動・神経活動解析：マカクザルにおいて、前部帯状皮質の異なる領域が線条体・側坐核や扁桃体に局在投射することを解剖学的解析により見出した。この結果に基づき、AAV2.1 を用いて当該神経回路の活動を選択的に制御した発達障害モデルの作出を計画しているが、作出したモデルの行動変容と神経活動変化を解析する研究分担者の松本、二宮がそれぞれ社会的認知行動課題を開発し、すでに健常個体から予備知見を得ている。

< 研究項目 4 > 全脳的遺伝子操作による発達障害霊長類モデルの作出と行動・神経活動解析：研究分担者の橋本が網羅的ゲノム解析により発達障害に関わるリスク遺伝子 *POGZ* の *de novo* 変異を同定するとともに、当該変異を示す患者において認知機能障害や自閉スペクトラム症に特徴的な症状などを確認した。また、研究協力者の中澤による *POGZ* の *de novo* 変異を有する患者由来 iPS 細胞を用いた解析結果に基づいて、AAV9.2 に *POGZ* を標的とする shRNA 配列を組み込んだ高性能ウイルスベクターの作製に成功した。

< 研究項目 5 > 集団行動特性解析システムの構築：マカクザルについては、17000 頭分の教師データに基づいて画像からサルの運動を抽出できる人工知能 (AI) を作成するとともに、このシステムを多点カメラによる撮影と組み合わせることで 3 次元姿勢推定が可能になるアルゴリズムを構築し、集団ケージにおいて多点記録が可能にセットアップを完了した。マーモセットについては、集団行動を多角的に記録できる観察ケージおよび多点同期カメラシステムを構築するとともに、姿勢推定解析、視線方向解析、音声レパートリー解析など、多様な解析システムの導入を進めている。また、AI で抽出した姿勢データや音声データを特定の個体に紐づけるため、小型かつ長期にわたる連続記録が可能に個体装着型口ガーを日立製作所と共同で開発した。

5. 今後の計画

すでに一定の成果が得られている研究項目 1 および 2 については、新規ウイルスベクターを活用した基盤技術の更なる開発、確立を目指す。また、現在取り組んでいる研究項目 3 ~ 5 については、当初の目標を達成するため、ウイルスベクターシステムを用いた神経回路操作や全脳的遺伝子操作による発達障害霊長類モデルの作出と、その社会的認知行動・神経活動解析、および集団行動特性解析を推進する。更に、当初の研究計画において 3 年目から開始する予定である研究項目 6 については、以下のように実施する。

< 研究項目 6 > 発達障害霊長類モデルの集団行動特性解析：研究項目 5 で構築した集団行動特性解析システムおよび多個体行動同時トレースシステムを利用し、集団ケージ

において、研究項目 3 あるいは 4 で作製したマカクザルやマーモセットの発達障害モデル (単一個体) を野生型個体 (健常対照個体 ; 複数) と同居させた環境下で、モデル個体を含む各個体の行動パターンを分析し、その特異性を明らかにする。そして、従来にないような大規模データ解析により、集団行動および集団における個別行動の特徴を抽出するとともに、野生型個体と発達障害モデルが同居した環境下で表出する、社会的行動特性を比較動物行動学的に解明する。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)
Labuguen RT, Matsumoto J, Negrete SB, Nishimaru H, Nishijo H, Takada M, Go Y, Inoue K, Shibata T (2021) MacaquePose: a novel 'in the wild' macaque monkey pose dataset for markerless motion capture. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 14:581154.

Tremblay S, Matsumoto M, Takada M et al. (2020) An open resource for non-human primate optogenetics. *Neuron* 108:1075–1090.

Ninomiya T, Noritake A, Kobayashi K, Isoda M (2020) A causal role for frontal cortico-cortical coordination in social action monitoring. *Nature Communications* 11:5233.

Yun M, Kawai T, Nejime M, Yamada H, Matsumoto M (2020) Signal dynamics of midbrain dopamine neurons during economic decision-making in monkeys. *Science Advances* 6:eaba4962.

Nagai Y, Takada M, Minamoto T et al. (2020) Deschloroclozapine: a potent and selective chemogenetic actuator enables rapid neuronal and behavioral modulations in mice and monkeys. *Nature Neuroscience* 23:1157–1167.

Maeda K, Inoue K, Kunimatsu J, Takada M, Hikosaka O (2020) Primate amygdalo-nigral pathway for boosting oculomotor action in motivating situations. *iScience* 23:101194.

Amita H, Kim H, Inoue K, Takada M, Hikosaka O (2020) Optogenetic manipulation of a value-coding pathway from the primate caudate tail facilitates saccadic gaze shift. *Nature Communications* 11:1876.

Matsumura K, Hashimoto R, Nakazawa T (2020) Pathogenic *POGZ* mutation causes impaired cortical development and reversible autism-like phenotypes. *Nature Communications* 11:859.

7. ホームページ等

http://www.pri.kyoto-u.ac.jp/sections/systems_neuroscience/index.html