

令和 5 年 5 月 14 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K15935

研究課題名（和文）幼少期社会経験が構築する前頭葉 - 視床室傍核回路の解明

研究課題名（英文）Development of mPFC-pPVT neuronal circuits involved with juvenile social experience

研究代表者

山室 和彦（Yamamuro, Kazuhiko）

奈良県立医科大学・医学部・学内講師

研究者番号：60526721

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：Oxtr-creマウスにiDREADDを用いて、後部視床室傍核のオキシトシン受容体のある細胞を特異的に抑制したところ、3chamberを用いたタスクで社会性の障害が生じることが分かった。一方で、OFやEPMでは差がなく、活動量や不安には問題がないことを確認した。さらに、AR-LABO（複数匹マウスの同時行動解析）を用いてフリームービングで行動を観察したところ、後部視床室傍核のオキシトシン受容体のある細胞を特異的に抑制したマウスでは自ら新規マウスに接触する回数が低下し、一方で新規マウスから接触される回数は増加していることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

オキシトシンは自閉スペクトラム症に対して効果的と報告されているが、そのメカニズムは分かっていない。オキシトシンは自閉スペクトラム症に対して有力な候補となるため、その作用機序の解明が喫緊の課題となっている。今回、視床室傍核のオキシトシン受容体のある細胞を薬理遺伝学的に操作することで社会性行動に関わることを明らかにした。本研究で得られる結果によって、オキシトシンが社会性行動に関与することが明らかとなり、社会性障害を呈する患者の新規治療法などのヒト研究を飛躍的に促進するため医学的に非常に意義がある。今後、さらなる研究が行われることが期待される。

研究成果の概要（英文）：When iDREADD was used to specifically suppress cells with oxytocin receptors in the posterior paraventricular nucleus in Oxtr-cre mice, we found that a 3-chamber task caused social deficits. On the other hand, there was no difference in OF or EPM, confirming that there were no problems with activity and anxiety. Furthermore, when we observed behavior in free-moving mice using AR-LABO (Simultaneous Behavior Analysis of Multiple Mice), we found that mice in which oxytocin receptor cells in the posterior paraventricular nucleus were specifically suppressed decreased the number of times they contacted new mice, while the number of times they were contacted by new mice increased. The number of times they were contacted by new mice increased, while the number of times they were contacted by new mice decreased.

研究分野：電気生理学的研究

キーワード：オキシトシン 視床室傍核 社会性行動 自閉スペクトラム症

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、幼少期虐待は本国のみならず、世界各国で深刻な社会問題となっており、成人が患う多くの精神疾患において最高レベルの危険因子であると認識され、適切かつ有効な環境整備は喫緊の課題である。一方、虐待を受けた人達が後に自閉スペクトラム症(以下 ASD) 症状を呈す確率は 10 倍以上に増加すると報告され (Sonuga-Barke et al, 2017)、幼少期の体験と ASD 症状との関連性についても注目されている。応募者らは、幼少期の生育環境が ASD を始めとした様々な

精神疾患の症状形成に重要な役割を果たす前頭前野の機能や構造にどのような影響を与えるのかを、マウスおよびヒトを用いて研究してきた。幼少期に隔離されたマウスは、後に同胞と同居しても、社会性の障害、前頭前野のミエリン形成障害 (Makinodan et al, Science, 2012)、社会的活動時の前頭前野活性の低下 (Makinodan et al, Sci Rep, 2017)、mPFC V 層錐体細胞でのみ細胞興奮性の低下を呈するが、皮質間投射錐体細胞では生じず、視床などの遠方に投射錐体細胞でのみ生じること明らかにした (Yamamuro et al, Cereb Cortex, 2018) (図 1)。ヒトでも同様に、幼少期に虐待を受けると前頭前野機能は低下し (Harmelen et al, 2014)、その容積も減少する (Gold et al, 2016)。さらに、Diffusion Tensor Imaging (DTI) などを用いた研究により、前頭前野のみならず前頭前野と関連する線維束 (前視床放線、下前頭後頭束) の性状 (ミエリン形成) も詳細に調べられており、それらの異常が報告されている (Tendolkar et al, 2018)。

### 2. 研究の目的

申請者らはこれらの結果を受け、知覚処理および社会性障害をもつ幼少期隔離マウスの前頭前野 - 視床機能についての研究を進め、視床に投射する前頭前野 V/VI 層の錐体細胞のうち、多くのマウス研究で調べられている視床内背側核ではなく、予想外に PVT に投射する錐体細胞の細胞興奮性が障害されていた (Yamamuro et al. 投稿準備中)。PVT には知覚処理や社会性を司る OTR 受容体を発現するニューロンが集積しているため (Smith et al, 2017; Ryan et al, 2017)、幼少期隔離マウスの知覚処理や社会性障害は mPFC-PVT 回路異常による PVT 内の OTR 発現神経細胞群の機能障害により説明できるのではないかと着想した。

### 3. 研究の方法

OXTR-cre マウスを用いて PVT の OXTR 受容体発現ニューロン特異的に AAV を注入し、社会性行動に関連する各種行動実験 (3chamber、AR-LABO : 図 2) を用いて評価を行った。AR-LABO

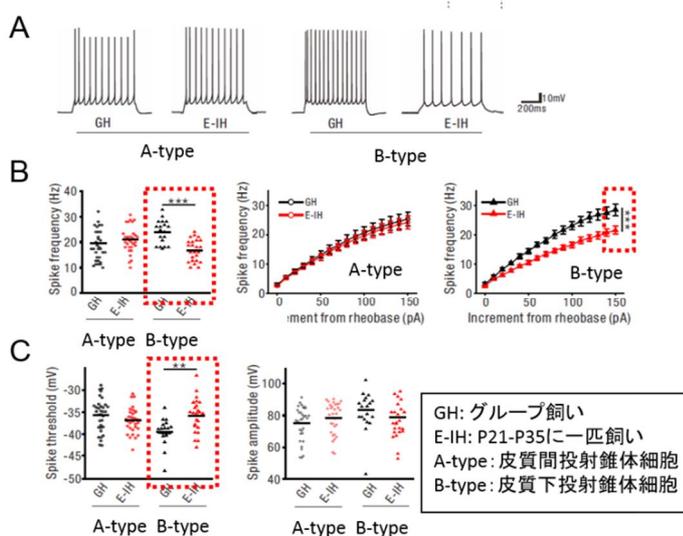


図1. 社会性隔離マウスの細胞興奮性の低下

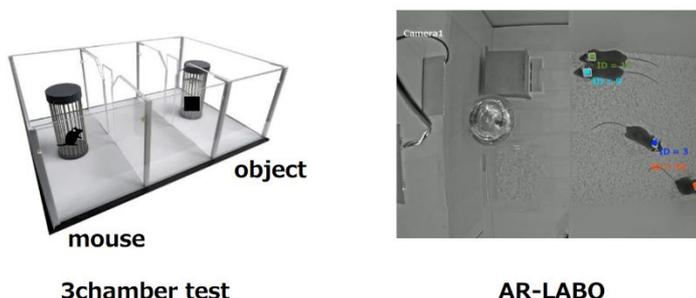


図2. 各種行動実験

についてはコンタクトしたとするゼッケン間の閾値を 20 mm、30 mm および 40 mm で設定をした。また、いずれのマウスが active あるいは passive にコンタクトしたかの定義としては、直前のスピードが速い方が active とし、スピードが遅い方を passive のコンタクトとした。

#### 4. 研究成果

##### (1) 3chamber を用いた社会性行動の評価

PVT の OXTR 受容体発現ニューロン特異的に iDREADD を用いた操作をしても、eDREADD を用いた操作をしてもいずれも社会性行動が低下をすることが分かった(図3)。一方で、活動量や不安行動には違いがみられなかった。

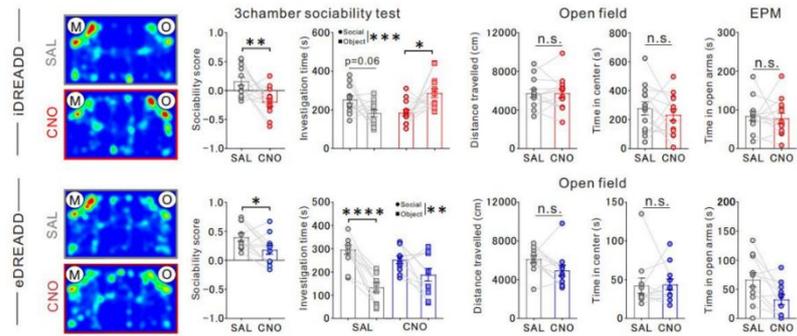


図3. 3chamber testによる社会性行動の評価

##### (2) AR-LABO を用いた社会性行動の評価

3chamber の結果とは異なり、AR-LABO における社会性行動の評価には違いがみられた(図4)。具体的には、PVT の OXTR 受容体発現ニューロン特異的に iDREADD を用いた操作では active なアプローチの減少および passive なアプローチの増加がみられた。また、PVT の OXTR 受容体発現ニュー

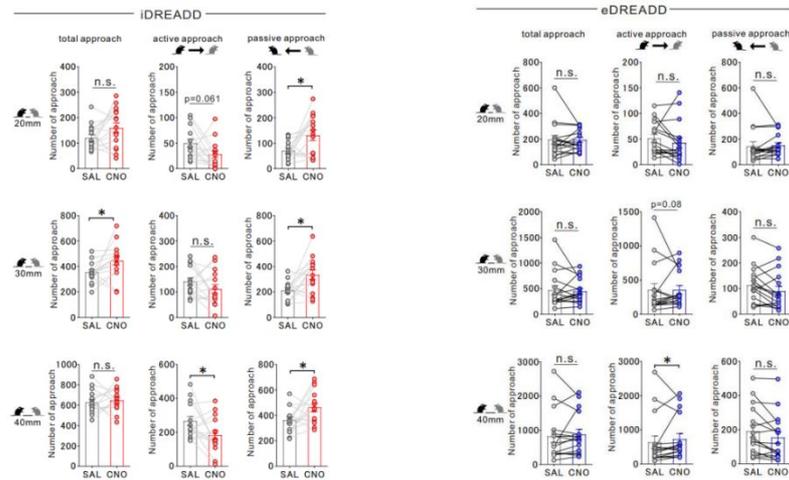


図4. AR-LABOによる社会性行動の評価

ーロン特異的に eDREADD を用いた操作では active なアプローチの減少のみがみられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

|   |                 |
|---|-----------------|
| 1. 著者名<br>山室和彦                                    | 4. 巻<br>-       |
| 2. 論文標題<br>幼少期の社会的孤立の前頭前皮質 - 視床室傍核回路への影響と社会性との関わり | 5. 発行年<br>2020年 |
| 3. 雑誌名<br>神経化学 トピックス                              | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.11481/topics140     | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）             | 国際共著<br>-       |

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>池原実伸、山室和彦、岡村和哉、法山勇樹、遠藤のぞみ、杉村岳俊、西真弓、齋藤康彦、牧之段学 |
| 2. 発表標題<br>BTBR マウスの自閉症関連行動と前頭前野神経回路の障害                 |
| 3. 学会等名<br>第99回日本生理学会大会                                 |
| 4. 発表年<br>2022年   |

|                                       |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>山室和彦、池原実伸                  |
| 2. 発表標題<br>幼若期逆境体験がもたらす内側前頭前野神経回路への影響 |
| 3. 学会等名<br>第127回日本解剖学会総会・全国学術集会       |
| 4. 発表年<br>2022年                       |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>池原 実伸、山室 和彦、岡村 和哉、法山 勇樹、山口 泰成、遠藤 のぞみ、杉村 岳俊、牧之段 学、西 真弓、齋藤 康彦、岸本 年史 |
| 2. 発表標題<br>BTBRマウスにおけるルールシフト学習の障害と内側前頭前野における興奮性/抑制性シナプス伝達のバランスの上昇            |
| 3. 学会等名<br>第43回日本生物学的精神医学会、第51回日本神経精神薬理学会                                    |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>山室和彦                                    |
| 2. 発表標題<br>幼若期の社会経験における内側前頭前野パルパルブミン陽性インターニューロンの役割 |
| 3. 学会等名<br>第43回日本生物学的精神医学会、第51回日本神経精神薬理学会          |
| 4. 発表年<br>2021年                                    |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>山室和彦                           |
| 2. 発表標題<br>社会行動や発達の視点からみた前頭前野の神経回路機構      |
| 3. 学会等名<br>第43回日本生物学的精神医学会、第51回日本神経精神薬理学会 |
| 4. 発表年<br>2021年                           |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>山室和彦                           |
| 2. 発表標題<br>幼若期逆境体験が前頭前野神経回路と炎症に与える影響      |
| 3. 学会等名<br>第43回日本生物学的精神医学会、第51回日本神経精神薬理学会 |
| 4. 発表年<br>2021年                           |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>山室和彦                           |
| 2. 発表標題<br>幼若期逆境体験がもたらす前頭前野神経回路とグリア動態の変化  |
| 3. 学会等名<br>第43回日本生物学的精神医学会、第51回日本神経精神薬理学会 |
| 4. 発表年<br>2021年                           |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Ikehara M, Yamamuro K, Okamura K, Noriyama Y, Yamaguchi Y, Endo N, Sugiyama T, Nishi M, Saito Y, Makinodan M  |
| 2. 発表標題<br>Dysfunction of rule-shift learning and Excitatory/Inhibitory balance in the medial prefrontal cortex in the BTBR T+ Itpr3tf/J mouse model of autism spectrum disorder |
| 3. 学会等名<br>第64回日本神経化学学会大会  |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>山室和彦   |
| 2. 発表標題<br>前頭前皮質のParvalbumin (PV) interneuronの発達には幼少期の社会的経験が必要  |
| 3. 学会等名<br>第42回日本生物学的精神医学会年会、第50回日本神経精神薬理学会年会、第4回日本精神薬学会総会・学術集会 |
| 4. 発表年<br>2020年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>山室和彦  |
| 2. 発表標題<br>A prefrontal-paraventricular thalamus circuit requires juvenile social experience to regulate adult sociability |
| 3. 学会等名<br>第98回 日本生理学会大会   |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|                                   |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名<br>山室和彦                   |
| 2. 発表標題<br>認知・社会性行動に関わる前頭葉回路の発達機構 |
| 3. 学会等名<br>自閉症学研究会                |
| 4. 発表年<br>2020年                   |

|                                   |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名<br>山室和彦                   |
| 2. 発表標題<br>認知・社会性行動に関わる前頭葉回路の発達機構 |
| 3. 学会等名<br>第15回COCORO会議           |
| 4. 発表年<br>2020年                   |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|