

平成 31 年 5 月 6 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2018

課題番号：16K01948

研究課題名（和文）変化する社会環境に対応できる社会性行動の基盤となる神経回路とその調節機構の解析

研究課題名（英文）Analysis of neural circuitry and regulatory mechanisms of social behavior adjustment to social environment

研究代表者

櫻井 武（Sakurai, Takeshi）

京都大学・医学研究科・特定教授

研究者番号：90615717

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：社会性行動の異常を伴う人の発達障害であるウィリアムス・ビュレーン症候群のマウスモデルを用いて、時々刻々と変化する外界の状況の中で社会性刺激の読み取りとそれに基づいて行動を決定する過程に關与する脳領域に、前頭前野や視床を含むネットワークが關与して、そのネットワークとそれを調節するオキシトシンやバゾプレシンを介した神経調節の異常が、このマウスの示す社会性行動の異常につながる可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ウィリアムス・ビュレーン症候群は染色体のある領域の欠損で起こる過剰な社会性行動を特徴とする疾患で、自閉症の対極をなす症状を示すものとして注目されて来た。過剰な社会性行動を含む様々な社会性行動の異常は自閉症をはじめ様々な精神疾患に伴って見られる行動表現型であるが、その異常に前頭前野や視床を含む脳神経回路やその調節系であるオキシトシンやバゾプレシンの発達異常が關与している可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：We have shown that behavioral alterations observed in model mouse that mimics Williams Beuren syndrome, a developmental neuropsychiatric disorder in humans in humans may be caused by alterations in neural circuitry involving prefrontal cortex and thalamus and in neuromodulatory system including oxytocin and vasopressin.

研究分野：神経科学

キーワード：社会性行動

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

社会性行動は動物の個体および種の生存に重要であり、その異常は様々な精神疾患に伴って見られ患者さんの日常生活に多大な影響を及ぼす。適切な社会性行動には時々刻々と変化する外界の状況の中で社会性刺激を読み取り、価値判断を行い、それに基づいて行動を決定するという過程が必要であるが、自閉症等においては社会性刺激の読み取りとそれに基づく行動の決定に問題があると考えられる。社会性行動の外界の状況の変化に応じた順応や変化にどのような脳領域、神経回路が関わっているかの知見は得られていない。

染色体7番の部分的な欠損により引き起こされる発達障害であるウィリアムス・ビューレン症候群は、過剰な社会性行動をその行動表現型の特徴とする。同じ染色体領域の重複では社会性の低下を示す自閉症を呈することから、この染色体領域にはそのコピー数に伴い、社会性行動の変化をきたす遺伝子が存在すると考えられる。

我々は、この領域に含まれる遺伝子の一つである Gtf2i 遺伝子がこの社会性行動の変化を引き起こす候補遺伝子であるという仮説のもと、この遺伝子のコピー数を変化させたマウスモデルを作成し、そのマウスが反復する社会性刺激に対する順応性が悪い事を見出した (Sakurai et al., 2011)。この結果は、Gtf2i のコピー数を1コピー減らしたマウスは社会性の順応と変化に関与する神経回路に異常が生じ、社会性行動の異常につながっている可能性が考えられる。

2. 研究の目的

我々は予備実験結果により、認知機能に関与することが知られている前頭前野を介した回路レベルでの調節および神経調節因子によって、社会性行動は変化する外界に対応し、この過程の異常が自閉症等の精神疾患に伴う社会性行動の異常に関与しているという作業仮説を立てた。これに基づいて、社会性行動の外界の状況に応じた順応や変化がどのような脳領域、神経回路を通じてどのように行われているかを、社会性行動の順応に異常の見られる人の精神疾患のモデルマウスを野生型マウスと比較することにより明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 野生型マウスと Gtf2i ヘテロザイゴスマウスを用いて、反復する社会性刺激を与えた際に活性化される脳領域を解析し、社会性行動に関わる脳領域と神経回路を推測する。その神経活動の活性化のパターンを行動表現型と比較し、社会性刺激に対する順応と神経活動の活性化が対応する領域を明らかにする。

(2) 野生型マウスと Gtf2i ヘテロザイゴスマウスの社会性行動に関わる脳領域での違いを形態、線維のつながり及び、分子のレベルで明らかにする。

(3) 社会性行動の調節に関与することが知られているホルモンであるオキシトシン、バゾプレシンの社会性行動に関わる脳領域、特に前頭前野での発現期における発現のパターンを調べ、野生型マウスと Gtf2i ヘテロザイゴスマウスを比較しながら、それらのホルモンの社会性行動の順応や変化への関与を明らかにする。

4. 研究成果

研究の主な成果

(1) 社会性行動によって様々な脳領域が活性化される。

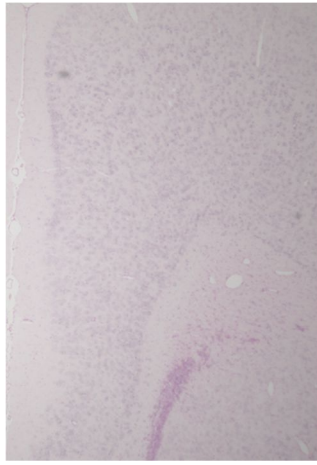
社会性行動に関わることが知られている脳領域として、嗅球、扁桃核、視床下部、腹側被蓋核、側坐核、海馬などが報告されている。社会性行動の程度を測定することができる3チャンパーを使った社会性行動アッセイにおいて、どのような脳領域が活性化されるかを調べたところ、こういった脳領域に加え、前頭前野(内側部と眼窩前頭部、帯状回の各領域)や視床、特に前頭前野と結合していることが知られている MD 核で神経細胞の活性化が見られた。したがって、前頭前野や視床が社会性行動になんらかの形で関与していることが示唆された。

(2) 反復性の社会性刺激によって社会性行動に係る脳領域の神経細胞の活性化のパターンが変化する。

3チャンパーの社会性行動アッセイ系で反復して社会性刺激を与えると、マウスは社会性刺激に対して興味を失い、社会性行動の程度が下がっていく(社会性順応)。この過程で活性化される脳領域を調べたところ、視床および前頭前野の活性化がより顕著になるのが見られた。この状態で新たな社会性刺激を加えるとこの活性化の全体としてのパターンは変化しないものの、マウスは再び社会性刺激に対して興味を示した。この新たな興味に相関して明らかに変化する神経活動の活性化を示す脳領域は見いだせていない。このことは、反復する社会性刺激によって前頭前野と視床を介する回路が活性化され、刺激に対する反応性を変え、行動を変化させている、新たな刺激に対して神経活性化のパターンが全体としてそれほど大きく変化していないことから、例えば全体としての社会性刺激に対する反応性の閾値を変えるなどといった神経調節系の関与の可能性が考えられる、の2点が示唆された。

(3) 前頭前野の発達後期にオキシトシンレセプターやバゾプレシンレセプターの発現が上昇する。

神経調節系の中で社会性行動の調節に関与していることが知られているオキシトシン、バゾ



プレシンは、例えば前頭前野で神経入力への閾値を変化させたり、海馬での社会性記憶等に関わっていることが報告されている。オキシトシンやバゾプレシンのレセプターに対する抗体は免疫組織学に使えるようないいものがなく、その発現はリガンドバインディング等で検出されている。今回、In situ ハイブリダイゼーションを用いて、前頭前野の発達期におけるこれらのレセプターの遺伝子発現のパターンを調べたところ、思春期後期に前頭前野でバゾプレシンレセプターの発現が顕著になることを見出した。この結果はバゾプレシン（あるいはレセプターレベルで結合しうるオキシトシン）が前頭前野での神経活動の調節に関与していることを示唆している。思春期の後期は人ではダイナミックに社会環境が変化し、それによって認知機能や社会性認知機能の発達が影響されることが知られている。バゾプレシンレセプターの発現が思春期後期に高いことはこの時期の社会環境に対する感受性に影響し、その異常がなんらかの形でこの時期の精神疾患の発症に影響している可能性も考えられる。

生後8週の前頭前野におけるバゾプレシンレセプターの発現

(4) 野生型マウスと Gtf2i ヘテロザイゴスマウスで前頭前野でバゾプレシンレセプターの遺伝子発現の程度が異なる。

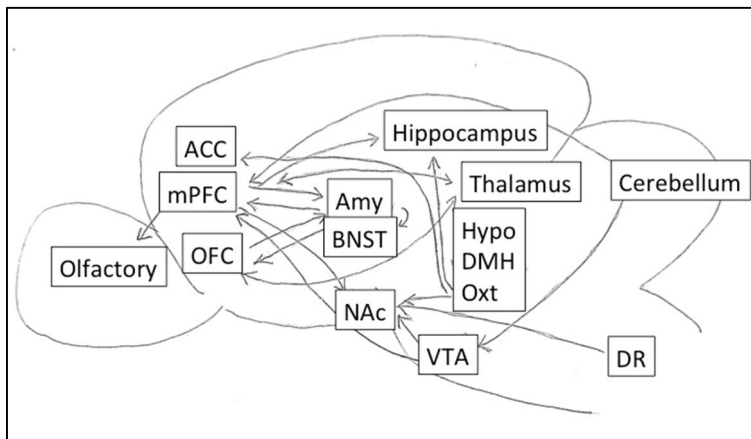
野生型マウスと Gtf2i ヘテロザイゴスマウスから前頭前野を単離し、RNA を調整し、RNAseq を行って、両者での遺伝子発現のパターンの違いを見たところ、様々な遺伝子の発現の差が見られたが、中でもバゾプレシンレセプターの発現の上昇が Gtf2i ヘテロザイゴスマウスで検出された。このレセプターの発現上昇が Gtf2i ヘテロザイゴスマウスの示す社会性行動の順応の低下に関わっている可能性が示唆された。

(5) 前頭前野内の各領域で視床との繋がりに違いがある。

前頭前野で神経活動を変化させると社会性行動が変化することは既に報告されている。我々の神経活動性マッピングでは前頭前野の中の3つの領域が全て活性化されていることが示された。それぞれの領域が脳の様々な領域につながり、それぞれ異なった機能を担っていると考えられる。我々は3チャンパーアッセイで特に活性化が見られた前頭前野と視床に注目し、前頭前野のそれぞれの領域と視床とのつながりのパターンを前頭前野からの逆行性のラベリングで調べた。その結果、内側前頭前野に投射する部位と眼窩前頭野に投射する部位は、視床の中の同じ核内の異なる部位に位置することがわかった。

国内外における位置付けとインパクト

社会性行動には様々な脳領域の関与が知られている。最近、過剰な社会性行動への腹側被蓋核から側坐核につながる回路の関与が報告されたが(Krishnan et al, 2017) それ以外にも時々刻々と変化する社会性環境に対応して行動を変化させるのに関わる脳領域は多数存在している



と考えられる。我々の研究で前頭前野や視床も関わっていることが示唆され、今後はこのような様々な回路を包括的にとらえ、その中でそれぞれの脳領域の社会性行動の順応の過程におけるそれぞれの機能を明らかにしていく必要がある。視床は、近年、大脳皮質の機能を制御する部位として注目されており、その領域が社会性行動の調節にも関与している可能性が示唆されたことは興味深い。

社会性行動に関わっていると報告されている脳領域

今後の展望

社会性行動の過程になんらかの形で前頭前野の各領域が関与し、またそれぞれへの入力が見床内で異なることから、それぞれの視床の部位へ入力を明らかにし、そういった回路のつながりとして、社会性行動のどのような過程に関与しているかを調べる必要がある。

また、前頭前野にバゾプレシンレセプターが発現していることから、視床から前頭前野の各

領域への入力に対するバゾプレシンの影響を社会性行動と絡めて明らかにする必要がある。

つい最近、他のグループが Gtf2i を神経細胞特異的に欠損させたマウスが、社会性行動の異常を示すこと、そして、そのマウスではミエリン関連の遺伝子の発現が低下していること、さらにはミエリン化を促進する薬の投与により、社会性行動の異常を含む行動表現型が正常化されたという報告をした (Barak et al, 2019)。彼らのマウスでは、神経細胞特異的にこの遺伝子を欠損させたにも関わらず、結果としてオリゴデンドロサイトでのミエリン関連遺伝子の発現が脳全体でグローバルに減少し、行動異常を示す。その詳細な分子メカニズムは明らかにはされていないが、彼らのグローバルなミエリン形成の異常で見られる表現型と我々の見ている表現型の共通点を今後探し、社会性行動の回路の異常とメカニズムとして繋げていく必要がある。

引用文献

- Sakurai T, Dorr NP, Takahashi N, McInnes LA, Elder GA, Buxbaum JD. Haploinsufficiency of Gtf2i, a gene deleted in Williams syndrome, leads to increase in social interactions. *Autism Research* 4 28-39, 2011, DOI 10.1002/aur.169
- Krishnan V, Stoppel DC, Nong Y, Johnson MA, Nadler MJ, Ozkaynak E, Teng BL, Nagakura I, Mohammad F, Silva MA, Perterson S, Cruz TJ, Kasper EM, Arnaout R, Anderson MP. Autism gene Ube3a and seizures impair sociability by repressing VTA Cbln1. *Nature* 543 507-512, 2017, DOI 10.1038/nature21678
- Barak B, Zhang Z, Liu Y, Nir A, Trangle SS, Ennis M, Levandowski KM, Wang D, Quast K, Boilting GL, Li Y, Bayarsaihan D, He Z, Feng G. Neuronal deletion of Gtf2i, associated with Williams syndrome, causes behavioral and myelin alterations rescuable by a remyelinating drug. *Nature Neuroscience* 22 700-708, 2019, DOI 10.1038/s41593-019-0380-9

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計14件)

- Takeshi Sakurai and Nao J. Gamo Cognitive functions associated with developing prefrontal cortex during adolescence and developmental neuropsychiatric disorders. **Neurobiology of Diseases**, in press 査読あり DOI: 10.1016/j.nbd.2018.11.007
- Kevin Hui, Yuta Katayama, Keiichi Nakayama, Jun Nomura, and Takeshi Sakurai Characterizing vulnerable brain area and circuit in mouse models of autism: Towards understanding pathogenesis and new therapeutic approaches. **Neuroscience and Behavior Reviews**, in press 査読あり DOI: 10.1016/j.neurobiorev.2018.08.001
- Akiko Sumitomo, Kota Horike, Kazuko Hirai, Nancy Butcher, Erik Boot, Takeshi Sakurai, Frederick C. Nucifora Jr, Anne S. Bassett, Akira Sawa and Toshifumi Tomoda. A mouse model of 22q11.2 deletions: molecular and behavioral signatures of Parkinson's disease and schizophrenia. **Science Advances**, 4, eaar6637, 2018 査読あり DOI: 10.1126/sciadv.aar6637
- Akiko Sumitomo, Hiroshi Yuki take, Kazuko Hirai, Kouta Horike, Keisho Ueta, Youjin Chueng, Eiji Warabi, Toru Yanagawa, Shiho Kitaoka, Tomoyuki Furuyashiki, Shuh Naruiya, Tomoo Hirano, Minae Niwa, Etienne Sibille, Takatoshi Hikida, Takeshi Sakurai, Koko Ishizuka, Akira Sawa, and Toshifumi Tomoda. Ulk2 controls cortical excitatory-inhibitory balance via autophagic regulation of p62 and GABAA receptor trafficking in pyramidal neurons. **Human Molecular Genetics**, 27, 3165-3176, 2018 査読あり DOI: 10.1093/hmg/ddy219
- Toshifumi Tomoda, Takatoshi Hikida, and Takeshi Sakurai Role of DISC1 in neuronal trafficking and its implication in neuropsychiatric manifestation and neurotherapeutics. **Neurotherapeutics**, 14, 623-629, 2017 査読あり DOI: 10.1007/s13311-017-0556-5
- Nao J. Gamo, Michelle R. Birknow, Danielle Sullivan, Mari A. Kondo, Yasue Horiuchi, Takeshi Sakurai, Barbara S. Slusher, and Akira Sawa. Valley of death: A proposal to build a "translational bridge" for the next generation. **Neuroscience Research**, 115, 1-4, 2017 査読あり DOI: 10.1016/j.neures.2016.11.003
- Takeshi Sakurai The roles of cell adhesion molecules in brain wiring and neuropsychiatric disorders. **Molecular and Cellular Neuroscience**, 81, 4-11, 2017 査読あり
- Akiko Sumitomo, Ayumi Saka, Keisho Ueta, Kouta Horike, Kazuko Hirao, Nao J. Gamo, Takatoshi Hikida, Keiichi I. Nakayama, Akira Sawa, Takeshi Sakurai and Toshifumi Tomoda. Methylphenidate and guanfacine ameliorate ADHD-like phenotypes in Fez1- deficient mice. **Molecular Neuropsychiatry**, 3, 223-233, 2017 査読あり DOI: 10.1159/000488081
- Akiko Sumitomo, Keisho Ueta, Sayaka Mauchi, Kazuko Hirai, Kouta Horike, Takatoshi Hikida, Takeshi Sakurai, Akira Sawa, and Toshifumi Tomoda. Ulk1 protects against ethanol-induced neuronal stress and cognitive deficits in object discrimination. **Neuroscience Research**, 117, 54-61, 2017 査読あり DOI: 10.1016/j.neures.2016.12.004

櫻井武、谷口智彦、中村大和 神経回路形成に働く遺伝子群、シナプス形成 Clinical Neuroscience、36、176-180、2018 査読なし

〔学会発表〕(計 5件)

Analysis of mouse models for psychiatric disorders with social behavior alterations. Takeshi Sakurai and Yamato Nakamura Symposium “Animal model of autism, vulnerable brain area and circuit” in Annual meeting of International Behavioral Neuroscience Society, Hiorshima, Japan, June 2017

Development and function of mouse prefrontal cortex. Takeshi Sakurai and Yamato Nakamura. Cold Spring Harbor Meeting, “Wiring the brain”, Cold Spring Harbor, New York, Apr. 2017

Development and function of mouse prefrontal cortex. Takeshi Sakurai Symposium “Mechanisms regulating prefrontal cortex maturation: Relevance to psychiatric disorders” in Annual meeting of Japan Neuroscience Society, Yokohama, Japan, July 2016

Social behavior circuitry in wild type and Gtf2i heterozygous mice, a model for Williams Beuren syndrome. Takeshi Sakurai. Cold Spring Harbor Meeting, “Axon guidance, synapse formation and regeneration”, Cold Spring Harbor, New York, Sep. 2016

〔図書〕(計 1件)

Nao J. Gamo, Takeshi Sakurai, Hanna Jaaro-Peled, and Akira Sawa. Neurodevelopmental mechanisms for psychotic disorders: Strategies to address mechanisms using animal and human cell models. Chapter in Charney and Nestler’s Neurobiology of Mental Illness, 5th edition, Dennis Charney, Eric J. Nestler, Pamela Sklar, Joseph Buxbaum, editors. Oxford University Press, 245-254, 2018 分担執筆

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者
なし

(2)研究協力者
なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。