

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：12601
研究種目：若手研究
研究期間：2018～2023
課題番号：18K14607
研究課題名（和文）世界初のオキシトシン受容体遺伝子改変平原ハタネズミの作製と共感性の神経基盤の解明

研究課題名（英文）Creation of oxytocin receptor gene modified prairie vole and analysis of empathic neural circuit

研究代表者
矢田 紗織（Yada, Saori）

東京大学・大学院医学系研究科（医学部）・特任研究員

研究者番号：50733896
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では平原ハタネズミを用いてオキシトシン(Oxt)、オキシトシン受容体(Oxtr)による共感性・社会性の神経制御機構の解明に挑んだ。本研究において研究代表者らは独自の技術により遺伝子組換え(Oxtr KO)平原ハタネズミを世界で初めて作製し、社会性に異常があることを報告した [Horie...Yada et al. 2018]。また共感性行動に関与している脳領域の投射元・投射先を特定し、関与する神経回路の一部を明らかにした。本研究期間中に研究代表者の産休・育休取得(2度)やコロナ禍による研究中断期間があったため、全体として研究は遅れたが、最終結果を論文にまとめ現在投稿中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、Oxt/Oxtrが制御する共感性の神経回路の解明を目的としている。Oxtは社会行動に関与していることが近年注目されている。共感性は社会行動を営むために重要であり、多くの精神疾患では共感性の欠如による社会性障害が問題となっている。本研究において世界初の遺伝子組換え平原ハタネズミを作製・解析したことで社会性の神経回路の一部を明らかにし、Oxt/Oxtr系による共感性・社会性の神経制御機構の解明の一翼を担った。これは学術的にも病状理解や治療薬開発のためにも非常に意義深いと考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, I tried to elucidate the neural mechanisms of empathy and sociality by oxytocin (Oxt) and oxytocin receptors (Oxtr) using prairie voles. In this study, we created genetically modified (Oxtr KO) prairie vole using a unique technology, and reported that it had abnormalities in sociality [Horie...Yada et al. 2018]. We also identified some of neural projections and brain regions involved in empathic behavior. During this research period, I took maternity/childcare leave (twice). Because this study was interrupted due to the coronavirus pandemic and maternity/childcare leave, it delayed, but the final results have been submitted to a journal as a paper and waiting to accept.

研究分野：神経科学、動物行動学

キーワード：オキシトシン 共感性 自閉症スペクトラム障害 平原ハタネズミ CRISPR/Cas9

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

自閉症スペクトラム障害 (ASD) などの精神疾患の患者数は、近年は増加の一途を辿っており社会問題となっている。しかし発症には遺伝的要因と環境的要因が複雑に関与していることから、原因特定には至っておらず、治療方法の確立のためにもメカニズムの解明が必要とされている。オキシトシン (Oxt) は脳内で合成・分泌されているペプチドで、分娩や乳汁射出などの出産や育児において重要なホルモンとして古くから良く知られるホルモンである。一方で近年は神経伝達物質としての機能、すなわち社会行動に重要な役割を担っていることで注目されており、Oxt とその受容体 (Oxtr) は ASD の中核症状である社会性障害への治療薬候補として研究が進められてきている。共感性は社会行動を営む際に必要な精神機能の一つであり、多くの精神疾患では共感性の低下が観察され、これは社会障害の根本的な原因であると研究代表者は考えた。そこで本研究では Oxt/Oxtr 系による共感性・社会性の神経制御機構の解明を行うこととした。将来的には社会性障害の病状理解や治療薬開発への貢献が期待される。

社会性障害を研究するにあたり、従来の実験で使われてきたモデル動物であるマウスは、ヒトと比較すると社会性の低い動物であることが問題視された。そこで本研究では扱いやすいげっ歯類でありながら一夫一妻制という高い社会性を持つ平原ハタネズミを用いることにした。平原ハタネズミは社会行動研究に適した実験動物であると近年着目されており、Oxt/Oxtr の発現量も多く本研究課題に適していると期待された。よって本研究では遺伝子改変平原ハタネズミの作製と解析を行うことで、Oxt/Oxtr 系による共感性・社会性メカニズムを探ることとした。

2. 研究の目的

本研究は、平原ハタネズミを用いて Oxt と Oxtr が制御する共感性の神経回路を解明することを目的としている。共感性に関与する Oxtr+ニューロン発現領域・神経回路を全脳で解析し、ASD を含む精神疾患の社会性障害の治療への貢献を目指した。

3. 研究の方法

本研究ではモデル動物であるマウスに加え、一夫一妻制という高い社会性を示す平原ハタネズミを使用した。平原ハタネズミは遺伝子操作技術が確立されておらず、従来は遺伝子操作が困難とされていたため薬剤投与実験による表現型解析が主流であった。しかし研究代表者らはこれまでの研究で随一の生殖工学技術をすでに確立しており、CRISPR/Cas9 によるゲノム編集技術と組み合わせることで、Oxtr 遺伝子組換え平原ハタネズミの作製を行った。遺伝子組換え平原ハタネズミは世界初の創出であり、マウス等従来のモデル動物より高度な社会性モデルとして非常に有用であることが期待された[Horie...Yada et al. 2018]。

更に本研究では Oxt/Oxtr 系が共感性・社会性に担う役割を解析するために、Oxtr 遺伝子組換え平原ハタネズミを用いて共感性行動および ASD と関連する社会行動に関する行動試験を実施した。また共感性を制御する Oxtr 発現ニューロンの神経回路を解明するために、全脳において共感性に関与する Oxtr 発現ニューロンを免疫組織化学的手法によって特定した。この共感性関連 Oxtr 発現ニューロンが脳内で発現している領域を明らかにし、アデノ随伴ウイルス等を応用することで、更に投射経路を特定した。

4 . 研究成果

本研究では平原ハタネズミを用いて Oxt 、 Oxttr による共感性・社会性の神経制御機構の解明に挑んだ。本研究において研究代表者らは独自の技術により遺伝子組換え (Oxttr KO) 平原ハタネズミを世界で初めて作製し、この平原ハタネズミでは ASD の中核症状である社会性障害に類似した傾向を示したことを報告した [Horie...Yada et al. 2018] 。また共感性行動に関与している Oxttr ニューロンが存在していること、また共感性関連 Oxttr ニューロンが発現する脳領域を特定し、関与する神経回路の一部を明らかにした (未発表) 。本研究期間中に研究代表者の産休・育休取得 (2 度) やコロナ禍による研究中断期間があったため、全体として研究は遅れたが、最終結果はすでにまとまっている。

本研究は、Oxt/Oxttr が制御する共感性の神経回路の解明を目的とした。共感性は社会行動を営むために重要であり、多くの精神疾患では共感性の欠如が起因と考えられる社会性障害が問題視されている。本研究において世界初の遺伝子組換え平原ハタネズミを作製・解析したことで社会性の神経回路の一部を明らかにし、Oxt/Oxttr 系による共感性・社会性の神経制御機構の解明の一翼を担った。これは学術的にも病状理解や治療薬開発のためにも非常に意義深いと考えられる。

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 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Horie K, Inoue K, Suzuki S, Adachi S, Yada S, Hirayama T, Hidema S, Young LJ, Nishimori K	4. 巻 111
2. 論文標題 Oxytocin receptor knockout prairie voles generated by CRISPR/Cas9 editing show reduced preference for social novelty and exaggerated repetitive behaviors.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hormones and Behavior	6. 最初と最後の頁 60-69
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.yhbeh.2018.10.011.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 矢田紗織、堀江謙吾、日出間志寿、西森克彦
2. 発表標題 オキシトシンが制御する共感性の神経回路の解明
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会（NEURO2019）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀江謙吾、安達紗希、矢田紗織、日出間志寿、西森克彦
2. 発表標題 Oxytocin受容体欠損平原ハタネズミは異常な脅迫性行動と父性行動の減少を示す
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀合真知、木野崎萌、矢田紗織、日出間志寿、西森克彦
2. 発表標題 LSにおけるOxtr発現細胞の活性化は自閉症モデルマウスの異常な社会行動を改善する
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 矢田紗織、堀江謙吾、日出間志寿、西森克彦
2. 発表標題 オキシトシンが制御する共感性の神経回路の解明
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Saori Yada, Kengo Horie, Shizu Hidema, Katsuhiko Nishimori
2. 発表標題 Analysis of empathic neural circuit regulated by oxytocin.
3. 学会等名 Society for Neuroscience 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kengo Horie, K. Inoue, S. Suzuki, S. Adachi, S. Yada, T. Hirayama, S. Hidema, L. J. Young, K. Nishimori
2. 発表標題 Deficit of oxytocin receptor increased repetitive behaviors and reduced preferences for social novelty in male prairie voles.
3. 学会等名 Society for Social Neuroscience 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 矢田紗織、堀江謙吾、日出間志寿、西森克彦
2. 発表標題 オキシトシンによる共感性行動の神経制御機構解析
3. 学会等名 新学術領域研究「共感性の進化・神経基盤」第5回領域会議
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀江謙吾、矢田紗織、日出間志寿、西森克彦
2. 発表標題 Oxtr K0平原ハタネズミの作製と社会行動解析
3. 学会等名 新学術領域研究「共感性の進化・神経基盤」第5回領域会議
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (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