

報道関係者各位

2025.9.2

東邦大学

富山大学

藤田医科大学

細胞骨格タンパク質セプチン 3 が欠けたマウスは状況次第で行動異常を呈する ～ 網羅的行動解析で判明 ～

東邦大学の上田(石原)奈津実准教授、富山大学の高雄啓三教授、藤田医科大学の宮川剛教授、名古屋大学の木下専教授らの研究グループは、脳の神経細胞（ニューロン）に広く発現する細胞骨格タンパク質セプチン 3（以下、SEPT3）（注 1）に欠損を持つ雄マウス（*Sept3*^{-/-}）を用い、標準化された複数の行動試験による初の網羅的な行動表現型解析を行いました。その結果、課題や環境の違いに応じて現れる選択的な行動異常を見いだしました。

Sept3^{-/-}マウスは、特定の社会性試験では相互接触の増加（社会的接近行動の増加）を示す一方、別の形式の社会性試験では異常が見られないといった課題や環境の違いに依存した反応を示しました。また、恐怖記憶を保持する能力の低下や、空間の一時的な記憶力（ワーキングメモリ）の低下も確認されました。

これらの結果は、SEPT3 の機能を脳回路レベルから捉え直す手がかりを提供するとともに、将来的にはこのような場面に応じた行動異常を特徴とする神経・精神疾患の理解や、治療標的の探索にも貢献することが期待されます。

本研究成果は、2025 年 8 月 22 日に米国の神経科学分野の学術誌「Molecular Brain」に掲載されました。

◆ 発表者名

上田(石原) 奈津実（東邦大学理学部生物分子科学科 准教授）

高雄 啓三（富山大学学術研究部医学系 教授）

宮川 剛（藤田医科大学システム医科学研究部門 教授）

木下 専（名古屋大学大学院理学研究科 教授）

◆ 発表のポイント

- SEPT3 が欠損したマウスに対して、社会性や記憶、ワーキングメモリなどを含む複数の行動試験を用いた初めての網羅的な行動解析を行いました。
- 行動の異常は常に見られるのではなく、特定の状況や課題においてのみ明確に現れることが明らかとなりました。たとえば、ある社会性テストでは社会性の向上が見られる一方で、別の形式では異常が見られないなど、課題や環境の違いによって行動の現れ方が異なるという特徴が確認されました。
- 出来事とその状況（環境・場所・背景）を結びつけて覚える記憶（文脈性記憶）や、空間情報を一時的に保持して活用する力（ワーキングメモリ）に一部の低下が見られました。これに対し、1 カ月程度経過した後の記憶は保たれており、記憶の種類や保持期間によっても異なる影響が現れることが示されました。
- 人も動物も、場面に応じて行動を切り替える力を持っています。しかし、脳内の“しくみ”がうまく働かないと、この柔軟な対応が難しくなることがあります。今回、脳の神経細胞（ニューロン）に広く発現する SEPT3 が欠けたマウスを詳しく調べたところ、「すべての場面で異常」ではなく、「ある特定の場面や状況でだけ行動が乱れる」という特徴が見つかりました。これは、行動の背景にある脳のはたらき方を理解する手がかりになると考えられます。

◆ 発表内容

セプチン細胞骨格は、アクチン、微小管、中間径フィラメントに次ぐ第 4 の細胞骨格として位置づけられ、SEPT3 はその中でも成熟ニューロンに選択的に高発現するサブユニットです。海馬歯状回（DG）顆粒細胞の SEPT3 は、強い入力刺激により構造変化を引き起こし、この変化が長期記憶に重要であることが研究グループの以前の研究* により明らかになりました。しかし、脳全体に広く発現する SEPT3 が、どの行動機能領域にどのように寄与しているのかは体系的には検証されていませんでした。

本研究では、*Sept3*^{-/-}雄マウスと野生型対照雄マウスを用い、標準化された行動試験バッテリー（一般健康指標・運動機能・感覚機能スクリーニング、社会行動、恐怖条件づけ（注 2）、T 字迷路強制交替課題（注 3）、うつ様行動など）を順次実施し、包括的な行動表現型解析を行いました。なお、解析にあたっては、体重・直腸温・握力・運動機能・熱に対する応答性などの指標に有意差はなく、基礎的生理状態・運動機能・痛覚は保持されていることを確認しました。

社会行動については、新奇環境下の単一チャンバー社会性試験において、*Sept3*^{-/-}マウスは接触回数、総接触時間、能動的接触時間が増加し、移動距離も増加しました。一方、3 チャンバー社会性試験では、社会性に有意差は認められませんでした（図 1 左）。すなわち、ある社会性試験では接触が増える（社会的接近行動が増加する）一方、3 チャンバー社会性試験では異常が見られないなど、試験設定によって反応が分かれることが示されました。

恐怖条件づけ試験においては、音と軽い電気ショックなどの嫌悪刺激を対提示した文脈に 24 時間後に再曝露すると、*Sept3*^{-/-}マウスは、恐怖の指標であるすくみ反応が低下しており、35 日後ではすくみ反応は野生型と差が見られませんでした。一方で、音の記憶は常に保持されていることがわかりました（図 1 中央）。

「いま・ここ」で必要な空間情報を数秒～数十秒程度の短いあいだ一時的に保持し、行動に使う能力である、空間ワーキングメモリを評価する T 字迷路強制交替課題では、*Sept3*^{-/-}マウスで正答率の低下と到達潜時の変化（短縮）が認められました（図 1 右）。一方で、不安様行動やうつ様行動の明確な変化は検出されませんでした。

以上より、*Sept3*^{-/-}マウスは、課題や環境に応じてのみ顕在化する選択的な行動異常を示すことが明らかになりました。*SEPT3* は脳内に広く発現し、他のセプチンによる代償の可能性も考えられるため、今後は脳領域・細胞型特異的な操作や行動下での回路ダイナミクスの直接計測が、その本質的役割の解明に不可欠です。本研究は、状況依存的な行動異常を呈する神経・精神疾患の病態理解と治療標的探索に向けた基盤となることが期待されます。

*参考文献) Cell Rep. 2025 Mar 25;44(3):115352.

<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2025.115352>

Septin 3 regulates memory and L-LTP-dependent extension of endoplasmic reticulum into spines

◆ 発表雑誌

雑誌名：「Molecular Brain」（2025 年 8 月 22 日）

論文タイトル：Comprehensive behavioral phenotyping of male *Septin 3*-deficient mice reveals task-specific abnormalities

著者：Natsumi Ageta-Ishihara*, Keizo Takao, Tsuyoshi Miyakawa, and Makoto Kinoshita*

DOI 番号：10.1186/s13041-025-01243-5

論文 URL：https://doi.org/10.1186/s13041-025-01243-5

◆ 用語解説

（注 1）細胞骨格タンパク質セプチン 3（SEPT3）

細胞骨格セプチンを構成するセプチンファミリーに属する GTP（グアノシン三リン酸）結合タンパク質です。セプチンは、細胞分裂や細胞の形状維持など、多様な細胞機能に関与しています。特に SEPT3 はこれまでの研究でニューロンにおいて顕著に発現しており、SEPT3 の異常は神経疾患の発症と関連する可能性が示唆されていました。

(注 2) 恐怖条件づけ

恐怖条件づけは、音などの中性刺激と軽い電気ショックなどの嫌悪刺激を同時に提示して連合学習を起こし、のちに中性刺激だけで恐怖反応（主に「すくみ反応」）が再現されるかを評価する学習・記憶の実験手法です。訓練後は、訓練と同じ環境に再び戻して環境そのものを手がかりにした記憶（文脈テスト）と、異なる環境下で音のみを提示して音手がかりに対する記憶を測定し、記憶の種類や保持期間ごとの機能差を解析します。

(注 3) T 字迷路強制交替課題

T 字型の迷路を用い、最初の試行で片側アームのみを探索させて直前の選択を記憶させた後、テスト試行で両アームを開放し、「先ほど入ったアームとは反対側を選ぶ」ことを要求することで、空間ワーキングメモリを評価する課題です。

◆ 添付資料

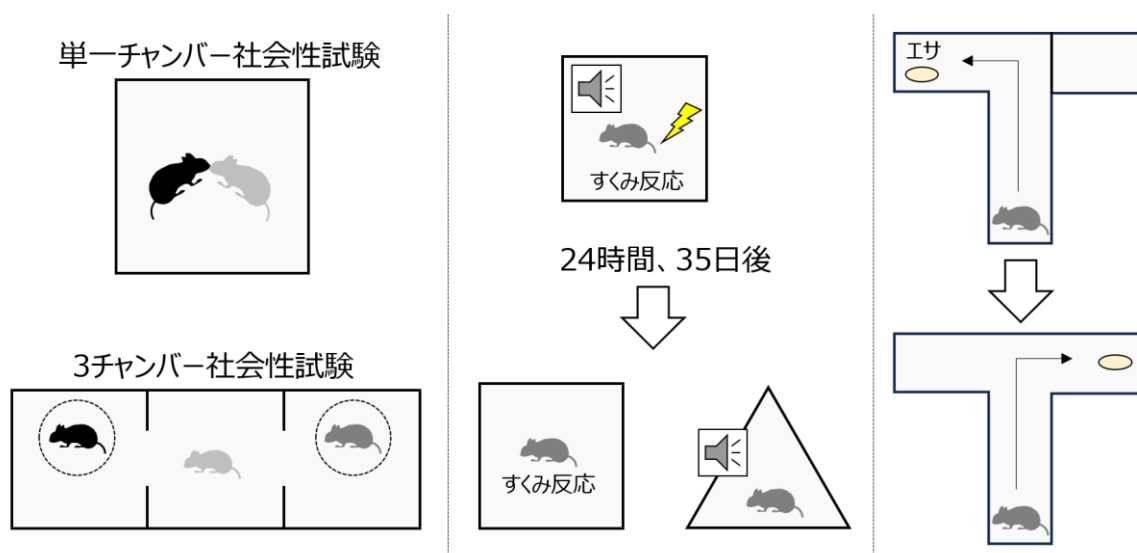


図 1. *Sept3* 欠損マウスの選択的な行動異常

左) *Sept3* 欠損マウスは単一のチャンバー内での社会性は向上する。中央) *Sept3* 欠損マウスは嫌悪刺激を経験した空間に 24 時間後に曝露されると、野生型と比較してすくみ反応が減少する。右) *Sept3* 欠損マウスは餌があったアームと異なるアームを選択する正答率が低い。

◆ お問い合わせ先

【研究に関するお問い合わせ】

東邦大学理学部生物分子科学科

准教授 上田(石原) 奈津実

〒274-8510 千葉県船橋市三山 2-2-1

TEL/FAX: 047-472-5022

E-mail: natsumi.ageta-ishihara@sci.toho-u.ac.jp

URL: <https://www.lab.toho-u.ac.jp/sci/biomol/mbb/>

【報道に関するお問い合わせ】

学校法人東邦大学 法人本部経営企画部

〒143-8540 東京都大田区大森西 5-21-16

TEL: 03-5763-6583 FAX: 03-3768-0660

E-mail: press@toho-u.ac.jp URL: www.toho-u.ac.jp

富山大学 総務部総務課広報・基金室

〒930-8555 富山県富山市五福 3190

TEL: 076-445-6028 FAX: 076-445-6063

E-mail: kouhou@u-toyama.ac.jp URL: <https://www.u-toyama.ac.jp/>

学校法人藤田学園 法人本部広報部

〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1-98

TEL: 0562-93-2492 FAX: 0562-93-4597

E-mail: koho-pr@fujita-hu.ac.jp URL: <https://www.fujita-hu.ac.jp/>