

自閉症の治療標的の探索を目的とした社会行動異常責任神経回路の同定

田淵克彦

信州大学学術研究院医学系 分子細胞生理学教室

【研究の背景】

自閉症は、社会性の障害を特徴とする神経発達障害で、幼児期に発症する。根本的治療法は確立されていないため、患者および家族は、生涯にわたって障害と付き合っていくことになる。自閉症の原因として、遺伝子異常が基盤にあると考えられているが、環境要因も指摘されている。これらの結果、神経回路機能の異常が生じ、病態が形成されると考えられるが、治療法を開発する上で、異常をきたしている責任神経回路を同定することは重要な課題である。

【目 的】

我々は、自閉症における社会行動異常の責任回路の特定を目的として研究を行った。様々なタイプの自閉症に共通の普遍的な知見を得るため、複数の動物モデルを材料として採用した。遺伝子異常に基づく動物モデルとして、我々が開発した IQSEC2 ノックアウト (KO) マウスと、Nlgn3 R451C 変異マウス、環境要因に基づくモデルとして、胎生期ニコチン暴露 (Prenatal Nicotine Exposure: PNE) マウスと、胎生期バルプロ酸 (VPA) 暴露マウスを用いた。我々および他のグループのこれまでの研究で、社会行動の責任領域として、大脳の内側前頭前皮質深層が重要な役割を担っていることが示唆されている。この領域は、皮質下の様々な領域と神経連絡を取り合っているが、これらの中で、特に重要だと考えられる海馬およびセロトニン神経回路に焦点を当てて研究を行うことにした。また、社会行動の評価法として、AI を用いた non-bias な解析システムの構築も行った。

【方 法】

1. ASD モデルマウスの作製

PNE マウス: 妊娠 14 日目から出生まで、C57BL/6J 系統の妊娠マウスにニコチン (200 $\mu\text{g}/\text{mL}$) と 2% ショ糖を溶解した水を摂取させた。生まれてきたマウスを、PNE モデルとして解析した。VPA マウスも、妊娠マウスに 150 mg/kg のバルプロ酸を摂取させることで同様に作成した。IQSEC2 ノックアウト (KO) マウス (Mehta et al., Cells 2022)、Nlgn3 R451C 変異マウスは (Tabuchi et al., Science 2007) は、作成済みのものを用いた。

2. 行動解析

Juvenile-interaction 社会性試験、Three-chamber 社会性試験を用いて、社会性、社会的嗜好性、社会的新奇嗜好性について評価を行った。その他、オープンフィールド解析、Elevated-Plus Maze 試験なども用いて付随する症状についても解析した。

3. 組織学的解析

成熟海馬ニューロン新生を評価するため、生後マウスに BrdU を投与して新生細胞をラベルし、免疫染色を用いて BrdU 陽性細胞と NeuN 陽性細胞をカウントし、海馬歯状回新生ニューロンのマウス間での増減を比較した。

4. 薬理的試験

セロトニン再取り込み阻害薬 (フルオキセチン) を腹腔内投与後、行動や成熟海馬ニューロン新生への影響を解析し、セロトニン作動性ニューロンがこれらの表現型に与える影響を解析した。

【結 果】

1. PNE モデルマウスの評価

PNE では、これまで ADHD との関係が示されていた。今回、PNE モデルマウスの行動評価を行った結果、ADHD 様行動異常に加えて、Juvenile-interaction 試験、Three-chamber 試験で、自閉症のコア症状となる社会行動異常がみられることが確認できた。また、行動評価に関して、機械学習を用いた non-bias な自動行動システムの開発にも成功した (Zhou et al., Cells 2024)。

2. 成熟海馬ニューロン新生の異常

PNE モデルマウス、VPA モデルマウス、IQSEC2 KO マウス、Nlgn3 R451C 変異マウスで、成熟海馬ニューロン新生の低下が、腹側海馬歯状回を中心に見られた (Zhou et al., Cells 2024, Zhou et al., Shinshu Med J. in press, Sun et al., Front Neural Circuits in press)。

3. フルオキセチン投与による成熟海馬ニューロン新生異常と社会行動異常の改善

PNE モデルマウス、Nlgn3 R451C モデルマウスにおいて、フルオキセチンの腹腔内投与により社会行動異常と成熟海馬ニューロン新生の異常の改善が見られた (未発表データ)。VPA モデルマウス、IQSEC2 KO マウスでも効果を検討中である。

【考 察】

自閉症の原因遺伝子は数多く見つかっており、個別の研究報告は多い。今回、元となる原因が全く異なる複数の自閉症モデルについて、共通の神経回路異常を見出すことができた。また、フルオキセチン投与で、成熟海馬ニューロン新生の異常も改善できるデータが得られ、これが社会行動異常の改善ともリンクしていることから、幅広い自閉症の治療薬となりうる可能性を提示できた。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

自閉症の共通の病態原理を解明することで、上記フルオキセチンなど、今後治療薬として確立していくための情報が提示できた。また、AI を用いた行動解析システムは、人間の患者への応用も見据えて、現在もさらなる開発を継続している。我々は水面下で海外の研究者と共同で、自閉症の遺伝子治療の治験の計画を進めており、これまで治療法が存在しなかった本疾患が、根治できる可能性につながる方向へ近づいていると自負している。

【参考・引用文献】

1. Zhou M, Qiu W, Ohashi N, Sun L, Wronski ML, Kouyama-Suzuki E, Shirai Y, Yanagawa T, Mori T, Tabuchi K. Deep-Learning-Based Analysis Reveals a Social Behavior Deficit in Mice Exposed Prenatally to Nicotine. Cells. 2024 Feb 1;13(3):275.
2. Sun L, Ohashi N, Mori T, Mizuno Y, Zang W, Guo Q, Kouyama-Suzuki E, Shirai Y, Tabuchi K. Adult neurogenesis in the ventral hippocampus decreased among animal models of neurodevelopmental disorders. Front Neural Circuits. in press.
3. Zhou M, Guo Q, Kouyama-Suzuki E, Tabuchi K, Mori T. Reductions of parvalbumin positive interneurons and adult hippocampal neurogenesis were observed in the genetically mimicked mouse models for IQSEC2-related disorders. Shinshu Med J. in press.