

令和 5 年 6 月 28 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07362

研究課題名（和文）自閉症モデル動物の発病臨界期を制御する分子機構の解明

研究課題名（英文）A study on ASD-related model animals

研究代表者

三好 悟一（Miyoshi, Goichi）

群馬大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：20519326

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では最先端の遺伝学手法を駆使し、マウスにおいてもヒトと同様にFoxG1増加・減少いずれのケースも自閉症様表現型である社会性行動の異常や、ガンマ脳波減衰が再現されることを確認した。特発性自閉スペクトラムへのFOXG1の関与を明らかにするため、時期特異的なFoxG1発現操作を発達期に実施することで、発症を左右する臨界期が生後2週目に形成され、抑制回路の発達および社会性の形成が促進されることを明らかにした。抑制系への介入操作によって、自閉症モデル動物の表現型が正常化し治療回復することや、逆にさらなる悪化も起きることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自閉症モデル動物において、発達期脳内回路にどのような変化が生じることが要因となり発症や治療が進むのかを解明することは、自閉スペクトラム症研究のブレイクスルーになると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We found that increased or decreased FoxG1 expression in both excitatory and inhibitory neurons results in ASD-related circuit and social behavior deficits in our mouse models. The second postnatal week is the critical period when regulation of FoxG1 expression is required to prevent subsequent ASD-like social impairments. Transplantation of GABAergic precursor cells prior to this critical period and reduction in GABAergic tone via Gad2 mutation ameliorates and exacerbates circuit functionality and social behavioral defects, respectively.

研究分野：抑制回路発達と発達障害

キーワード：自閉スペクトラム症 抑制回路発達 神経発達障害 生後発達

### 1. 研究開始当初の背景

自閉スペクトラム症（自閉症）は米国 CDC 調べで 58 人に 1 人の子供にみられ、発病機構の解明は社会的にも急務である。自閉症の中には単一の原因遺伝子により発症する症候群型の X 脆弱症候群（遺伝子：Fmr1）、フェラン・マクダーミド症候群（Shank3）などがある。ところが、これら原因遺伝子をもつもの全てを合わせても自閉症全体の 5% にも満たず、ほとんどが特発性であり遺伝と環境リスク両要因の複雑な相互作用により発病すると考えられている（Sztainberg and Zoghbi, 2016）。治療へと取り組むためには病態発症機構を理解することが必須であり、発病に至る過程での中間表現形/エンドフェノタイプを探索する研究が盛んに実施されている。

### 2. 研究の目的

FOYG1 遺伝子変異によるコピー数の減少・増加は自閉症発症へと至る。さらには、FOYG1 発現「量」の異常は特発性自閉症患者に幅広くみられる中間表現形としても提案されており、患者 iPS 細胞由来の脳オルガノイドに FOYG1 の発現増加が認められる（Mariani et al., 2015 Cell）。また染色体レベルでの FOYG1 制御異常は統合失調症の重要リスクとしても報告されている（Won et al., 2016 Nature）。すなわち、FoxG1 転写因子は遺伝子変異によるコピー数減少・増加にとどまらず、発現制御の異常が神経発達障害に寄与する。その一方、脳発達のどの時期のどの回路で FoxG1 因子「量」に異常が生じることで発病するのか、これまで明らかにされていなかった。

### 3. 研究の方法

最先端の *in vivo* 遺伝学手法を用い、特定の時期に特定のニューロンタイプのみで FoxG1 「量」の減少もしくは増加を実施した。そして分子-細胞-シナプス-回路-行動レベルでの解析を実施した。

#### 4 . 研究成果

本研究では最先端の遺伝学手法を駆使し、マウスにおいてもヒトと同様に FoxG1 増加・減少いずれのケースも自閉症様表現型である社会性行動の異常や、ガンマ脳波減衰が再現されることを確認した。特発性自閉スペクトラムへの FOXG1 の関与を明らかにするため、時期特異的な FoxG1 発現操作を発達期に実施することで、発症を左右する臨界期が生後 2 週目に形成され、抑制回路の発達および社会性の形成が促進されることを明らかにした。抑制系への介入操作によって、自閉症モデル動物の表現型が正常化し治療回復することや、逆にさらなる悪化も起きることを明らかにした。

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 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Miyoshi Goichi, Ueta Yoshifumi, Natsubori Akiyo, Hiraga Kou, Osaki Hironobu, Yagasaki Yuki, Kishi Yusuke, Yanagawa Yuchio, Fishell Gord, Machold Robert P., Miyata Mariko	4. 巻 12
2. 論文標題 FoxG1 regulates the formation of cortical GABAergic circuit during an early postnatal critical period resulting in autism spectrum disorder-like phenotypes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-021-23987-z	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Goichi Miyoshi
2. 発表標題 FOXG1-dependent early juvenile critical period for autism-associated behavioral circuit
3. 学会等名 FOXG1 Science Symposium 2020（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020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
---------	---------