

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月10日現在

機関番号：10101
 研究種目：挑戦的萌芽研究
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22650089
 研究課題名（和文）ソングバードを用いた発話コミュニケーション障害「吃音」動物モデルの確立と応用
 研究課題名（英文）Development of an Animal model for stuttering using songbirds
 研究代表者
 和多 和宏（WADA KAZUHIRO）
 北海道大学・大学院理学研究院・准教授
 研究者番号：70451408

研究成果の概要（和文）：

本研究は、発話コミュニケーション障害「吃音」動物モデルの確立、及びその研究応用を目的として研究を施行した。音声発声学習能をもつ鳴禽類ソングバードを実験動物モデルとして用い、(1)後天的環境要因探索からの検証、(2)遺伝的要因からの検証実験を行った。

研究成果の概要（英文）：In this study, we performed experiments to develop a novel animal model for studying vocal communication disorder: stuttering. For this purpose, we used songbirds that have ability for vocal learning with two approaches, environmental effects and genetic effects.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：実験動物学・実験動物学

キーワード：疾患モデル・発話コミュニケーション障害

1. 研究開始当初の背景

吃音は発話コミュニケーション障害として、あらゆる言語・文化圏においてみられる障害である。世界的には治療が必要な潜在的患者数は、1千万人を越える。現在、医療・理学療法・幼児教育の現場から多くの関心を向けられているが、吃音に関わる研究は、症例報告やPET等の非侵襲的画像解析を主とするものであり、未だ統一的な治療方法が確立していない。また、これまで吃音がヒトのみにみられる障害と考えられてきたため、実験動物モデル作成を試みることもできなかった。このため実験動物モデルを用いた発症機序の比較研究や、有効な薬剤開発を目指

した大規模薬剤スクリーニングが進まず、他の神経疾患と比べて発症原因・治療法の確立が大きく立ち遅れているのが実情であった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、発話コミュニケーション障害「吃音」動物モデルの確立、及びその研究応用である。このために、音声発声学習能をもつ鳴禽類ソングバードを実験動物モデルとして用いる。会話によるコミュニケーションは、人間として生きていく上で重要な行為である。しかし、「吃音（どもりstuttering）」のような障害では、思考したことを言葉として表出できない、会話が流暢

にできないといった問題が起こる。「吃音」は、世界中の全ての言語において人口の1%でみられる高い発症率をもつコミュニケーション障害である。吃音の発症原因は未だ明らかにされておらず、その治療方法も確立していない。この現状を踏まえ本申請では、吃音研究の推進を可能とする新規実験動物モデルの作成を試み、動物モデル利用による新たな吃音発症機序の理解・治療の確立を目指した。

3. 研究の方法

「吃音」動物モデルの産生効率を高める方法の確立を目指す。そのために次の2点にフォーカスした研究計画・方法を施行した。

(i) 後天的環境要因からの検証: 音素

repetition(繰り返し)遷移の運動学習異常とその固定化の応用

(ii) 遺伝的要因からの検証: ソングバードの inbreeding 選択交配による吃音高頻発系統の樹立

これまで行ってきた実験により、吃音発症には動物個体差が認められた。吃音様症状を示す個体とそうでない個体が現れるのである。これは近年のヒト双子研究からも示唆されている。つまり、ヒト吃音障害においてもその発症の個体差が、遺伝的要因と後天的環境要因とが複合して起こると考えられている。現在の zebra finch 飼育・実験条件下において、人為的に約10%の個体が吃音様症状を呈することに成功している。しかし、この産生効率は動物モデルとして今後、薬剤スクリーニング等の医療研究に用いるためには十分な産生効率とは言えない。吃音発症の個体差が起こる要因を後天的な背景と遺伝的な背景の面から明らかにしていくことにより「吃音」動物モデルの確立と共に、吃音発症に至る行動発達異常に知見を集積していくことを目指した。

4. 研究成果

本研究は、発話コミュニケーション障害「吃音」動物モデルの確立、及びその研究応用を目的として研究を施行した。音声発声学習能をもつ鳴禽類ソングバードを実験動物モデルとして用い、(i) 後天的環境要因探索からの検証、(ii) 遺伝的要因からの検証実験を行った。

(1) 後天的環境要因探索からの検証では、聴覚遅延フィードバック [Delayed Auditory Feedback (DAF)] 環境による、音声発声学習異常とその固定化の発声行動への影響をみた。DAF 環境では、動物個体が発声した音声を数十ミリ秒から200ミリ秒の遅延を与えて聴覚入力させることによって、発声出力と聴覚入力との符号性のアンバランスが誘発される。これまでの結果、学習臨界期中の幼鳥を DAF 環

境で飼育すると、発声パターン中に繰り返し音素が生成される動物個体が現れることが分かってきた。またこの現象が観察される割合を明らかにすべく現在さらに解析を進めている。

(2) 遺伝的要因からの検証実験では、ソングバードの inbreeding 選択交配による吃音高頻発系統の樹立をめざし、現在の飼育・実験トレーニング環境下で出現してくる吃音様症状をもつ個体群の inbreeding による選択繁殖・継代を施行してきた。これによって得られる個体群の吃音症状の出現個体頻度・症状の度合いを解析し、吃音個体が正常よりも出現しやすい家系の樹立が進んでいる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計5件)

① Wada, K., Hayase, S., Imai, R., Mori, C., Kobayashi, M., Liu, W-C., Takahashi, M., and Okanoya, K.

Differential androgen receptor expression and DNA methylation state in striatum song nucleus Area X between wild and domesticated songbird strains. *European Journal of Neuroscience* 査読有 (*In print*). 2013

② Horita H, Kobayashi M, Liu W-C, Oka K, Jarvis ED*, Wada K*.

Specialized motor-driven *dusp1* expression in the song systems of multiple lineages of vocal learning birds.

PLoS ONE. 査読有 7:e42173.2012

③ Chen C., Wada K., Jarvis, ED.

Radioactive in situ Hybridization for Detecting Diverse Gene Expression Patterns in Tissue.

Journal of Visualized Experiments 査読有 62:e3764. 2012

④ Horita H, Wada K.,* Rivas MV, Hara E, Jarvis ED*.

The *dusp1* Immediate Early Gene is regulated by Natural Stimuli Predominantly in Sensory Input Neurons

J. Comp. Neurol. 査読有 518:2873-2901. 2010

⑤ Kubikova L, Wada K, Jarvis ED.

Dopamine receptors in a songbird brain.

J. Comp. Neurol. 査読有 518:741-69. 2010

[学会発表] (計 15 件)

① 和多和宏 「Songbird as an Animal Models for Vocal Communication Disorder with a View from Nature via Nurture」基礎生物科学研究所重点共同利用研究シンポジウム 2013年1月24日 岡崎 岡崎カンファレンスセンター

② 早瀬晋、大串恵理、小林雅比古、和多和宏 「Continual vocal behavior influences induction of motor-driven genes in songbird vocal areas」Society for Neuroscience 年会 2012年10月14日、アメリカ ニューオリンズ Morial Convention Center

③ 和多和宏、早瀬晋、今井礼夢、森千紘、小林雅比古、Liu Wan-Chun、高橋美樹、岡ノ谷一夫 「Variation in gene expression and DNA methylation state in wild and domesticated songbird strains」Society for Neuroscience 年会 2012年10月14日、アメリカ ニューオリンズ Morial Convention Center

④ 森千紘、和多和宏 「An inherited genetic program for acquisition of species-specific vocal pattern in songbird」10th International Congress of Neuroethology 2012年8月8日 アメリカ ワシントンDC University of Maryland

⑤ 和多和宏 「鳴禽類ソングバードにおけるウイルス発現系を用いた神経科学研究」包括脳ネットワーク 夏のワークショップ 2012年7月26日 仙台 仙台国際センター

⑥ 小林雅比古、今井礼夢、森千紘、大串恵理、堀田悠人、Liu Wan-Chun、和多和宏 「Epigenetic gene expression dynamics induced by singing regulate a critical period of vocal learning」Society for Neuroscience 年会 2011年11月14日、アメリカ ワシントンDC ワシントンDCコンベンションセンター

⑦ 和多和宏 「神経行動科学から考える「生まれと育ち」ASCON 2011年11月3日 上諏訪 諏訪湖ホテル

⑧ 大串恵理、和多和宏 「囀り学習臨界期中の囀り頻度は囀り日内発達に影響を与える」日本動物学会年会 2011年9月22日 旭川 大雪クリスタルホール

⑨ 和多和宏 「発声学習臨界期における多段階発現制御機構とエピジェネティクス動態」日本動物学会年会 2011年9月21日 旭川 大雪クリスタルホール

⑩ 今井礼夢、和多和宏 「Learned heterospecific song patterns were limitedly produced at juvenile stage but finally restricted by species-specific manners in songbird」日本神経科学学会年会 2011年9月16日 横浜 パシフィコ横浜

⑪ 森千紘、和多和宏 「Deafening before critical period of vocal learning causes delayed stabilization of vocal patterns」日本神経科学学会年会 2011年9月16日 横浜 パシフィコ横浜

⑫ 森千紘、和多和宏 「聴覚入力阻害による囀りパターン固定化への影響」Animal 2011: 日本動物心理学会・日本動物行動学会・応用動物行動学会・日本家畜管理学会合同大会 2011年9月8日 東京 慶應義塾大学三田キャンパス

⑬ 小林雅比古、今井礼夢、森千紘、Liu Wan-Chun、和多和宏 「Epigenetic gene expression dynamics induced by singing regulate the critical period of vocal learning」日本エピジェネティクス研究会年会 2011年5月19日 熊本 KKRホテル熊本

⑭ 森千紘、和多和宏 「Deafening before critical period for vocal learning affects gene expression pattern in song nuclei of songbird」Society for Neuroscience 年会 2010年11月16日、アメリカ サンディエゴ サンディエゴコンベンションセンター

⑮ 堀田悠人、小林雅比古、Jarvis Erich、岡浩太郎、和多和宏 「Specialized motor-driven *dup1* expression in song nuclei of vocal learning birds」日本神経科学学会年会 2010年9月3日、神戸 神戸国際会議場

〔図書〕(計1件)
中村桂子編著、新曜社
生命誌年刊号 vol.69-72 「遊ぶ」(2012)
p.130-137

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.wada-lab.org/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

和多 和宏 (WADA KAZUHIRO)
北海道大学・大学院理学研究院・准教授
研究者番号：70451408

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし