

令和元年5月10日現在

機関番号：36301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09977

研究課題名(和文) 精神疾患様モデルマウスを用いた自閉症の発症危険率の性差に関する研究

研究課題名(英文) Phenotypes Associated with Psychiatric Disorders are Sex-Specific in a Mutant Mouse Line

研究代表者

中島 光業 (Nakajima, Mitsunari)

松山大学・薬学部・准教授

研究者番号：70311404

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：Wnt1-cre, Wnt1-GAL4ダブルトランスジェニック(dTg)マウスの雄では自閉症様の異常行動が、一方、雌では統合失調症様の異常行動が認められる。今回の検討では、このマウスの行動学的異常の雌雄差を規定する要因を明らかにすることは出来なかった。従って、ヒトの自閉症の発症に性差(雄：雌 = 4：1)が存在する理由について新たな示唆を与えることは出来なかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

申請者はこれまでにdTgマウスの雌においてのみ聴覚過敏と脳内オキシトシン含量低下が認められることを明らかにした。本研究では、dTgマウスの雌で特異的に認められる3種の事象(雌特異的異常行動・脳内オキシトシン含量低下・聴覚過敏)の相互の関係を明らかにすることを通して、ヒトの自閉症の発症危険率の性差の謎に挑む試みをした。

今回の検討では、dTgマウスの行動学的異常の雌雄差を規定する要因を明らかにすることが出来なかった。従って、ヒトの自閉症の発症に性差(雄：雌 = 4：1)が存在する理由について新たな示唆を与えることは出来なかった。

研究成果の概要(英文)：Wnt1-Cre- and Wnt1-GAL4 double transgenic (dTg) mice are used to study neural crest cell lineages by utilizing either the Cre/loxP or the GAL4/UAS system. We have previously shown that these mice exhibit behavioral abnormalities that resemble certain behaviors of psychiatric disorders and also histologic alterations in cholinergic and glutamatergic systems in the brain. The objective of the current study was to extend the behavioral analyses in these mice and to determine whether there were any sex-specific differences in the prevalence or severity of these behaviors. In the present study, we demonstrated sex-dependent behavioral and hormonal abnormalities in the dTG mice and suggested that the phenotype of certain psychiatric disorders may be influenced by both genetic and sex-specific factors. However, we failed to disclose the reason of the sexdependency on the onset risk rate of autism.

研究分野：分子遺伝学

キーワード：自閉症 dTgマウス オキシトシン

## 1．研究開始当初の背景

報告者はこれまでに、Cre-loxP システム等での利用を目的に作製された神経堤細胞特異的デリターマウス ( Wnt1-cre, Wnt1-GAL4 ダブルトランスジェニックマウス : dTg マウス ) が、精神疾患様異常行動を示すことを明らかにした。dTg マウスの雄では自閉症様の異常行動が、一方、雌では統合失調症様の異常行動が認められた。

## 2．研究の目的

本研究では、当該マウスの行動学的異常の雌雄差を規定する要因を明らかにすることを通して、ヒトの自閉症の発症に性差 ( 雄 : 雌 = 4 : 1 ) が存在する理由について示唆を与えたい。

## 3．研究の方法

dTg マウス ( Rowitch et al., 1999 ) は、ジャクソンラボより購入 ( Jax #003829 ) した。JS マウス ( Kikkawa et al., 2003 ) は、東京都医学総合研究所の吉川欣亮博士より分与いただいた。行動学的解析は、常法に従って行った。-MSH とシクロオキシゲナーゼ 2 の定量には、市販の ELISA Kit を用いた。

## 4．研究成果

申請者はこれまでに dTg マウスの雌においてのみ聴覚過敏と脳内オキシトシン含量低下が認められることを明らかにした。本研究では、dTg マウスの雌で特異的に認められるこれら 3 種の事象 ( 雌特異的異常行動・脳内オキシトシン含量低下・聴覚過敏 ) の相互の関係を明らかにすることを通して、ヒトの自閉症の発症危険率の性差の謎に挑むこととした。そのために、1) 脳内オキシトシンシグナルを変化させ、あるいは、2) 聴覚過敏状態を変化させて、雌特異的異常行動が変化する様子を解析した。

まず、オキシトシンシグナリングが dTg マウスの行動に与える影響について検討した。野生型マウスにオキシトシンを点鼻投与したところ、雄雌共に垂直ジャンプ行動に変化は認められなかった。一方 dTg マウスでは、オキシトシンの点鼻投与によって雄雌共に垂直ジャンプ行動が低下する傾向が認められた ( 図 1 )。従って、垂直ジャンプ行動の dTg マウスの性差に関しては、オキシトシンが関わっていることを示唆する結果は得られなかった。

dTg マウスの雌では、脳内オキシトシン含量の低下に加えて、末梢血中のオキシトシン含量が増加していることから、脳からのオキシトシン分泌を抑制する MSH 含量の低下が dTg 雌で予想された。そこで、視床下部中の MSH 含量測定を行ったが、結果は予想に反して dTg 雄において MSH 含量の低下が確認された ( 図 2 )。現在のところ、この逆説的結果を説明できるアイ

デアはない。視床下部における炎症状態が脳内オキシトシン含量に影響する可能性を考えて、視床下部中のシクロオキシゲナーゼ2の含量を測定した。有意差は得られなかったが、dTg 雌マウスでシクロオキシゲナーゼ含量の増加傾向が認められた(図3)。今後は、炎症反応とオキシトシン含量と行動学的異常について解析が必要と考えられた。

dTg マウスの雌で聴覚過敏が明らかにされているが、この聴覚過敏が行動異常に影響を及ぼしているかどうかを探る目的で、難聴モデルマウスである Jackson Shaker (JS) マウスの C57BL/6・SLC へのバッククロスを行い、また、JS マウスと dTg マウスとの交配を行った。得られた難聴 dTg マウスの垂直ジャンプ行動を解析した。結果は予想に反して、雄雌共に JS 遺伝子変異の導入は、dTg マウスの垂直ジャンプ行動に有意な変化を与えなかった(図4)。現在のところ、この逆説的結果を説明できるアイデアは準備できていない。

以上より、今回の検討では、dTg マウスの行動学的異常の雌雄差を規定する要因を明らかにすることが出来なかった、従って、ヒトの自閉症の発症に性差(雄:雌 = 4:1)が存在する理由について新たな示唆を与えることは出来なかった。

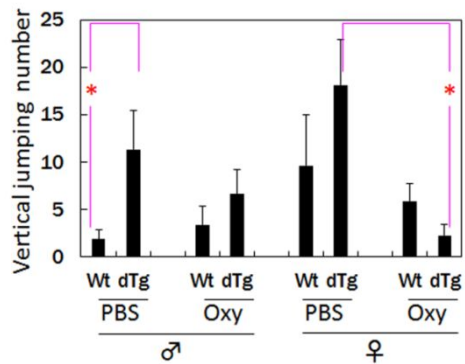


図1. 垂直ジャンプ行動(4w, 10-20min)

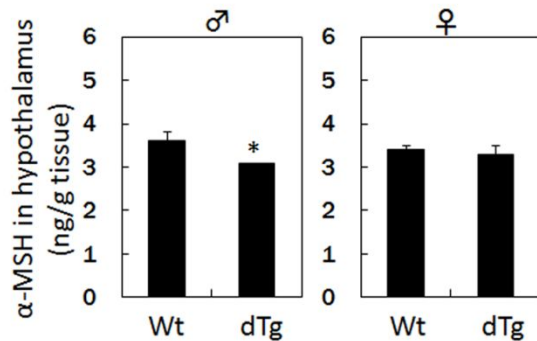


図2. 視床下部内α-MSH含量

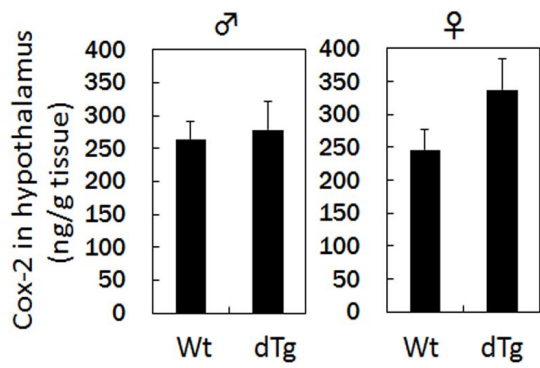


図3. 視床下部内Cox-2含量

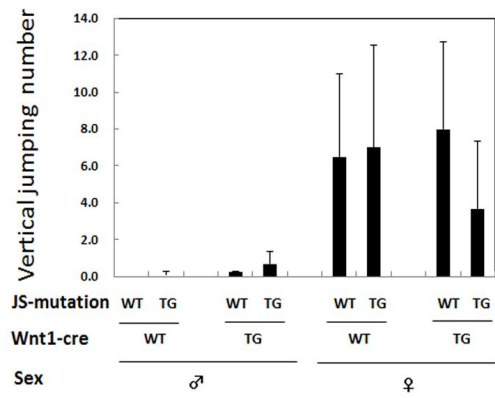


図4. 垂直ジャンプ行動(4w, 10-20min)

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Nakajima M, Watanabe T, Aoki R, Shimizu R, Okuyama S, Furukawa Y. Phenotypes associated with psychiatric disorders are sex-specific in a mutant mouse line. Brain Res. 2016 Dec 1;1652:53-61. doi: 10.1016/j.brainres.2016.09.037. 査読有り

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究代表者氏名：中島 光業

ローマ字氏名：Mitsunari Nakajima

所属研究機関名：松山大学

部局名：薬学部

職名：教授

研究者番号(8桁): 70311404

### (2)研究分担者

研究分担者氏名：古川 美子

ローマ字氏名：Yoshiko Furukawa

所属研究機関名：松山大学

部局名：薬学部

職名：教授

研究者番号(8桁): 20219108

研究分担者氏名：奥山 聡

ローマ字氏名：Satoshi Okuyama

所属研究機関名：松山大学

部局名：薬学部

職名：准教授

研究者番号(8桁): 40550380

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。