

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K07102

研究課題名(和文)新規自閉症疾患モデルマウスにおける興奮抑制バランスの解明

研究課題名(英文)Analysis of novel ASD mouse models

研究代表者

三好 悟一 (Miyoshi, Goichi)

東京女子医科大学・医学部・講師

研究者番号：20519326

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：多種多様な症状がみられる自閉スペクトラム症に至るまでの共通の経路として、GABAニューロンの機能不全と転写因子FoxG1「量」の異常が昨年明らかにされた。実際、ヒトではFoxG1「量」による制御が重要であり遺伝子変異による増加(重複)、減少(点変異)いずれの場合も自閉症FOXG1症候群を発症する。そこで、FoxG1量を「増加減少」操作する遺伝学的手法を新たに開発し、自閉スペクトラム症に共通の「中間表現型」をモデルしたマウスを作製した。個体行動、脳波活動、局所回路レベルでの解析から、興奮と抑制による回路発症機構の理解を深め、自閉症モデルマウスの樹立を行なった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

病態生理を再現するモデル動物の作製は、臨床応用や創薬による治療を見据えたトランスレーショナルリサーチの実施のためにもたいへん重要であると考えられる。自閉スペクトラムの発症に、遺伝子発現の制御異常と遺伝子変異の両者で関与することが明らかになったFOXG1遺伝子に着目した動物モデルは汎用性が高く、疾患の本質を理解するための重要なツールとして今後とも使用されることが予想される。FOXG1症候群は、国内家族会、国際研究機構の創設など近年になって注目されるようになった疾患であり、理解が進むことが社会から期待されている。

研究成果の概要(英文)：Here in this study, we focused on the syndromic autism spectrum disorder (ASD) gene FoxG1 to generated ASD mouse models. We analyzed behavior, EEG and local inhibitory circuits to establish novel ASD mouse models.

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 社会性 FOXG1 脳波 回路興奮抑制

## 1. 研究開始当初の背景

自閉スペクトラム症患者は、対人交流や意思の疎通が様々なコンテキストで困難であり、また興味や活動に限定的かつ繰り返し傾向が認められる(米国 DSM-5)。自閉スペクトラム症をはじめとする神経発達症では、ほとんどの場合明確な病因や原因遺伝子が特定できるわけではなく、環境要因と遺伝要因の複雑な相互作用により発症すると考えられている。病態生理を再現するモデル動物の作製は、臨床応用や創薬による治療を見据えたトランスレショナルリサーチの実施のためにたいへん重要であり、わが国発の自閉症モデル動物の知見として、ヒト疾患で重複がみられるヒト遺伝子座をゲノムに埋め込んだマウスが報告されている(Nakatani et al., 2009 Cell)。有益な疾患モデルマウスを開発するためには発症までの過程で共通にみられる「中間表現型」に注目する事が鍵であり、幅広いスペクトラムがみられる自閉症ではなおさら重要である。

## 2. 研究の目的

これまで、病態を理解する目的で数多くの疾患関連因子の遺伝子欠損マウスが作製され、詳細な解析が行われてきた。優性遺伝疾患を理解するためには本来は遺伝子の欠損ではなく「量」の制御に着目する必要があるが、精密な遺伝子制御を行うためには斬新なアイデアが必要でありほとんど試みられていない。FoxG1 はまさにその例にあたり、FoxG1 遺伝子欠損では脳がそもそも形成されないので生存できず発症にまで至らない(Xuan et al., 1995 Neuron)。その一方、FoxG1 増加(遺伝子座の重複)や減少(点変異)という「量」制御の異常がもとでヒトは病態に陥る。2015年に発表されたばかりの新しい概念である、自閉症スペクトラムに共通の「中間表現型」に着目することによって独創的なモデルの作製に挑戦する。

## 3. 研究の方法

自閉スペクトラム症の発症は、FoxG1 遺伝子「量」制御の異常に起因するのであろうか?この疑問に答えるため、ニューロンで FoxG1 因子「量」を増加および減少したマウスを作製する。つまり、ヒト自閉症疾患における中間表現型を再現するような遺伝子改変マウスモデルを作製する。このモデルの個体行動様式、皮質脳波、局所回路(抑制シナプス)機構を解析し明らかにする。

#### 4 . 研究成果

本研究では、自閉スペクトラム症に共通して認められる「中間表現型」に着目することで、疾患モデルマウスを作製し発症に至る回路機構の解明を実施した。多種多様な症状がみられる自閉スペクトラム症に至るまでの共通の経路として、GABA ニューロンの機能不全と転写因子 FoxG1 「量」の異常が昨年明らかにされた。実際、ヒトでは FoxG1 「量」による制御が重要であり遺伝子変異による増加（重複）、減少（点変異）いずれの場合も自閉症 FOXG1 症候群を発症する。そこで、FoxG1 量を「増加・減少」操作する遺伝学的手法を新たに開発し、自閉スペクトラム症に共通の「中間表現型」をモデルしたマウスを作製した。個体行動、脳波活動、局所回路レベルでの解析から、興奮と抑制による回路発症機構の理解を深め、自閉症モデルマウスの樹立を行なった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Godbole Geeta, Shetty Ashwin S., Roy Achira, D'Souza Leora, Chen Bin, Miyoshi Goichi, Fishell Gordon, Tole Shubha	4. 巻 145
2. 論文標題 Hierarchical genetic interactions between FOXG1 and LHX2 regulate the formation of the cortical hem in the developing telencephalon	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 154583 ~ 154583
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1242/dev.154583	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yagasaki Yuki, Miyoshi Goichi, Miyata Mariko	4. 巻 13
2. 論文標題 Experience-dependent MeCP2 expression in the excitatory cells of mouse visual thalamus	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0198268 ~ 0198268
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0198268	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 -

1. 著者名 Miyoshi Goichi	4. 巻 138
2. 論文標題 Elucidating the developmental trajectories of GABAergic cortical interneuron subtypes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 26 ~ 32
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neures.2018.09.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hou Pei-Shan, Miyoshi Goichi, Hanashima Carina	4. 巻 10
2. 論文標題 Sensory cortex wiring requires preselection of short- and long-range projection neurons through an Egr-Foxg1-COUP-TFI network	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1-19
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-019-11043-w	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 -

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 3773
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4件(うち招待講演 2件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 三好悟一
2. 発表標題 FoxG1因子量による自閉症病態の発症機構
3. 学会等名 NEURO2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三好悟一
2. 発表標題 Assembly of inhibitory circuitry by FoxG1, a gene associated with autism spectrum disorders
3. 学会等名 The 41st Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Goichi Miyoshi
2. 発表標題 Assembly of inhibitory circuitry by FoxG1, a gene associated with autism spectrum disorders
3. 学会等名 Society for Neuroscience Neuroscience 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

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

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 自閉症の特徴を示すげっ歯類動物	発明者 三好悟一 宮田麻理子	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018- 92200	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 自閉症の特徴を示すげっ歯類動物	発明者 三好悟一 宮田麻理子	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、出願番号:16/409,052	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔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
---------	---------