

【基盤研究(S)】

総合系（複合領域）



研究課題名 自閉症の生物学的統合研究

理化学研究所・脳科学総合研究センター・シニアチームリーダー **たくみ とおる**
内匠 透

研究課題番号：16H06316 研究者番号：00222092

研究分野：基盤・社会脳科学

キーワード：自閉症、コピー数多型、細胞モデル、神経回路、脳腸連関

【研究の背景・目的】

先進国、とりわけ日本の現代社会の最大の問題は少子化である。子どもの健全な発達が必須の社会状況にもかかわらず、自閉症をはじめとする発達障害は増え続け、米国の最新の報告では自閉スペクトラム症 (ASD, autism spectrum disorder) の発症は68人に1人という驚くべき数字がでている。我が国の自閉症研究は、これまで「障碍児にどのように立ち向かうか」という（教育）心理学的な研究が中心であった。一方、欧米特に米国においては、自閉症の生物学的研究が進み、今や自閉症研究は精神疾患研究をリードする分野となっている。

我々がこれまで解析に取り組んできた自閉症モデルマウスは、コピー数多型 (CNV, copy number variation) の最初のケースである。CNVはゲノム上のキロベース (Kb) からメガベース (Mb) の長さの重複、欠失等を表すが、自閉症を含む精神疾患の他、癌等の様々な疾患の原因として知られようになった。自閉症に関連する CNV は今や百を超えるゲノム領域が報告され、我々のバイオインフォマティクス解析からもすべての染色体上にマップされる。研究の第1の方向性として、網羅的な臨床例をカバーする自閉症細胞モデル (Autism in a dish) による細胞・シナプスレベルの研究、第2に、回路遺伝学をはじめとする最新の脳科学技術を駆使したマウスの回路・行動レベルの研究、第3に自閉症患者では胃腸障害が頻繁にみられるという観点から腸内細菌叢 (フローラ) を含む脳腸連関に注目した環境要因レベルの研究を考案した。

【研究の方法】

本研究では、[細胞・シナプス] 我々が独自に開発した次世代染色体工学を用いて、これまで臨床報告された自閉症 CNV の網羅的胚性幹 (ES, embryonic stem) 細胞モデル (自閉症細胞モデル) を構築し、神経 (グリア) 細胞・シナプスレベルでの表現型スクリーニングを行うとともに、トランスクリプトーム解析を行う事によりマーカー遺伝子の探索を行う。[回路・行動] バーチャルリアリティ (VR) システムを利用した社会性相互作用の神経活動の解析や *in vivo* 社会行動下での神経活動リアルタイムイメージング等、最新の脳科学的手法を用いて、マウスにおける社会性に関わる神経活動及びその回路の神経基盤を明らかにする。[環境要因] 腸内フローラの解析、腸内細菌由来代謝物による脳内障害機構や自律神経系による制御機構の解明等、脳発達障害における脳腸連関の関与を明らかにする。

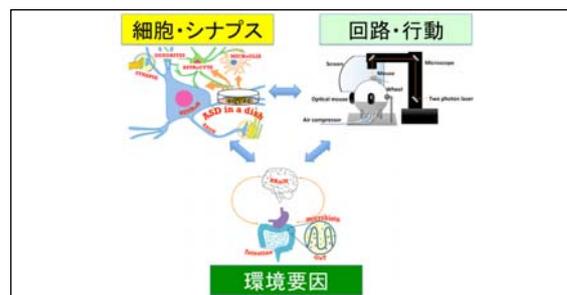


図1 自閉症研究

【期待される成果と意義】

細胞、回路、行動、環境それぞれの研究において先端技術を投入する事によりそれぞれ興味深い成果が期待されるが、本研究のもっとも重要なポイントはそれらが総花的になるのではなく、同じ研究室内で、成果を3つのレベルで相互理解し、かつ個体として統合的に解釈していく環境を作る事である。この複雑系を統合的に理解する事により、自閉症の病態理解ひいては正常な社会脳発達の原理に迫る事が出来ると考えている。

自閉症の生物学的研究として、本成果は新規診断・治療法開発への基盤は勿論、正常な社会脳発達の理解に貢献する事が期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Nakatani, J., et al. Abnormal behavior in a chromosome-engineered mouse model for human 15q11-13 duplication seen in autism. *Cell* 137, 1235-1246, 2009.
- Isshiki, M., et al. Enhanced synapse remodeling as a common phenotype in mouse models of autism. *Nat. Commun.* 5, 4742, 2014.

【研究期間と研究経費】

平成28年度-32年度 139,200千円

【ホームページ等】

<http://takumi.brain.riken.jp>