

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：82401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K13110

研究課題名(和文)ワイヤレスオプトによる脳腸関連の解明

研究課題名(英文)The gut-brain axis examined by wireless optogenetics

研究代表者

内匠 透(Takumi, Toru)

国立研究開発法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・チームリーダー

研究者番号：00222092

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：腸は「第二の脳」ともよばれ、脳腸関連は精神機能を考える上でも興味ある臓器間ネットワークであるが、その詳細な機構は不明である。自律神経による高次脳機能への役割を明らかにするために、低侵襲性で腸管の自律神経を可逆的・生理的かつリアルタイムで制御できる無線光遺伝学的手法を開発する。また本法を利用して、光感受性タンパクの自律神経特異的発現マウスにおける腸の自律神経系を活動操作する事により、記憶や社会性等の複雑な脳機能や脳の神経活動に与える影響を明らかにする。本研究の成果は、腸に留まらずその他多臓器間の動的制御ネットワークを検討するための重要なツールとなる。

研究成果の概要(英文)：The gut is called as the second brain and the gut-brain axis is an interesting network between organs for higher brain functions including cognitive function. To understand the higher brain function regulated by the autonomic nervous system, we develop the wire-less optogenetics to physiologically see the activity of the autonomic nervous system and the enteric nerves with relatively lower invasiveness. The results of this study will be a tool to examine the regulatory network between different organs.

研究分野：基盤脳科学

キーワード：脳腸関連 腸内フローラ 自閉症

1. 研究開始当初の背景

光感受性のタンパク質を使って神経活動を制御する光遺伝学(オプトジェネティクス)的手法は脳科学研究に広く利用されるようになり、将来の治療への応用も期待される有効な技術である。これまでは主に中枢神経、とりわけ脳内の神経回路研究に使用されてきたが、末梢神経、特に自律神経は、脳と末梢のネットワークによる生体の動的恒常性機構を考える上で極めて重要であるにも関わらず、現在においても迷走神経切断などの非可逆的、非生理的、古典的手段がほぼ唯一の手法である。

一方、自閉スペクトラム症(autism spectrum disorder, ASD)は社会性の異常を特徴とする発達障害である。自閉症は社会性の障害の他、睡眠リズム障害や胃腸障害の共存が頻繁に見られる。胃腸障害に関して、最近腸内フローラの研究が盛んになり自閉症についても興味深い報告がなされているが(Hsiao et al, Cell, 2013)本研究では自律神経を介する脳腸連関というむしろ古典的な課題に焦点をあて、新しい光遺伝学的手法を独自に開発する事により、脳腸連関解明にアプローチする事を考案した。

2. 研究の目的

腸は「第二の脳」ともよばれ、脳腸連関は精神機能を考える上でも興味ある臓器間ネットワークであるが、その詳細な機構は不明である。自律神経による高次脳機能への役割を明らかにするために、低侵襲的で腸管の自律神経を可逆的・生理的かつリアルタイムで制御できる無線光遺伝学的手法を開発する。本研究の成果は、腸に留まらずその他多臓器間の動的制御ネットワークを検討するための重要なツールとなる。

3. 研究の方法

無線光遺伝学を可能にする基盤技術として、発光ダイオード(LED, light emitting diode)

を用いた。LEDの進歩は著しく、広く一般社会にも使用されるようになってきたことから、簡単かつ廉価で利用できるようになった。また電磁誘導により生じる誘導電流は、電磁(IH, Induction Heating)調理器などで一般利用されている。この二つを用いて比較的簡単にLEDを発光させることを確認した。実際に非接触状態で、電磁誘導により生じる誘導電流により閉回路状態のLEDに電流を流すことを確認した。

4. 研究成果

無線光遺伝学が体内で作動するかどうかを調べるために、まずは脳内での発現を検討した。アデノ随伴ウイルスベクターAAV5:Chr2-YFP-CAMKIIをマウス脳内大脳皮質運動野M2および側坐核へ注入した。また、ワイヤレスLEDも移植し、観察した(下図)。



また、対象とするマウスの腸内神経叢の形態学的検討を行うとともに、腸内フローラの関与の検討を行うための基盤データを収集した。我々の研究室で確立された自閉症モデルマウス(15q dup)と野生型マウスの定常状態でのメタゲノム解析を行い、15q dupで特異的に変動する菌種を同定した。さらに、社会性コミュニケーションの手段として超音波締鳴数(ultrasonic vocalization, USV)を計測したところ、抗生物質(ネオマイシン)処理によりUSVが正常化するとともに、それらに特異的な細菌フローラを同定した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 10 件)

1. Myung J, Schmal C, Hong S, Tsukizawa Y, Rose P, Zhang Y, Holtzman MJ, De Schutter E, Herzel H, Bordyugov G, Takumi T. The choroid plexus is an important circadian clock component. *Nature Commun.* 9:1062, 2018.
2. Kaizuka T, Takumi T. Postsynaptic density proteins and their involvement in neurodevelopmental disorders. *J. Biochem.* 163, 447-455, 2018.
3. Takumi T, Tamada K. CNV biology in neurodevelopmental disorders. *Curr. Opin. Neurobiol.* 48:183-192, 2018.
4. Fukumoto K, Tamada K, Toya T, Nishino T, Yanagawa Y, Takumi T. Identification of genes regulating GABAergic interneuron maturation. *Neurosci. Res.* in press.
5. Nakanishi M, Nomura J, Ji X, Tamada K, Arai T, Takahashi E, Bućan M, Takumi T. Functional significance of rare neuroligin 1 variants found in autism. *PLOS Genet.* 13:e1006940, 2017.
6. Nakai N, Nagano M, Saitow F, Watanabe Y, Kawamura Y, Kawamoto A, Tamada K, Mizuma H, Onoe H, Watanabe Y, Monai H, Hirase H, Nakatani J, Inagaki H, Kawada T, Miyazaki T, Watanabe M, Sato Y, Okabe S, Kitamura K, Kano M, Hashimoto K, *Suzuki H, Takumi T. Serotonin rebalances cortical tuning and behavior linked to autism symptoms in 15q11-13 CNV mice. *Science Adv.* 3:e1603001, 2017.
7. Kishimoto K, Nomura J, Ellegood J, Fukumoto K, Lerch JP, Moreno-De-Luca D, Bourgeron T, Tamada K, Takumi T. Behavioral and neuroanatomical analyses in a genetic mouse model of 2q13 duplication. *Genes Cells* 22:436-451, 2017.
8. Nomura J, Kannan G, Takumi T. Rodent models of genetic and chromosomal variations in psychiatric disorders. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 71:508-517, 2017.

9. Wang M, Li H, Takumi T, Qiu Z, Xu X, Yu X, Bian WJ. Distinct Defects in Spine Formation or Pruning in Two Gene Duplication Mouse Models of Autism. *Neurosci. Bull.* 33:143-152, 2017.
10. Katayama Y, Nishiyama M, Shoji H, Ohkawa Y, Kawamura A, Sato T, Suyama M, Takumi T, Miyakawa T, Nakayama KI. CHD8 haploinsufficiency results in autistic-like phenotypes in mice. *Nature* 537:675-679, 2016.

〔学会発表〕(計 10 件)

1. Toru Takumi, Takumi mouse model of dup15q, Dup15q Alliance 2017 Science Symposium, July 27-28, 2017, (UCLA Luskin Conference Center, Los Angeles, CA, USA)
2. Toru Takumi, Behavioral Neuroscience of Autism, IBNS (International Behavioral Neuroscience Society)2017 Annual Meeting, Presidential Lecture, June 26-30, 2017 (The Grand Prince Hotel Hiroshima, Hiroshima)
3. Toru Takumi, Copy number variation models with autism, 14th Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry, Aug 27-30, 2016 (Kuala Lumpur, Malaysia)
4. Toru Takumi, Modeling autism, 第 39 回日本神経科学大会 2016年7月20-22日(横浜)
5. Nobuo Kunori, Hiromi Monai, Youichi Iwai, Hajime Hirase, Toru Takumi, Calcium imaging of insular cortex during social interaction in freely moving mice, 第 39 回日本神経科学大会 2016年7月20-22日(横浜)
6. Nobuhiro Nakai, Masaaki Sato, Yasunori Hayashi, Toru Takumi, A virtual reality paradigm for testing social interaction in head-fixed mice, 第 39 回日本神経科学大会 2016年7月20-22日(横浜)
7. 内匠透, 自閉スペクトラム症の生物学的理解, 第 46 回日本神経精神薬理学会年会

2016年7月2-3日 (Seoul, South Korea)

8. 内匠透, 発達障害の生物学的理解, 第5
8回日本小児神経学会学術集会 2016
年6月3-5日 (東京)

9. Toru Takumi, Mouse model towards
understanding the pathophysiology of
autism, KSBMB International Conference
2016, May 18-20, 2016 (Seoul, South Korea)

10. Toru Takumi, Molecular understanding
of the pathophysiology of ASD, ICNC 2016
Satellite Symposium, Is autism a treatable
disorder?, April 29, 2016 (Rome, Italy)
〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

取得状況 (計 0件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

内匠 透 (TAKUMI Toru)

国立研究開発法人理化学研究所・脳科学総合

研究センター・チームリーダー

研究者番号 : 00222092

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

山中 章弘 (YAMANAKA Akihiro)

名古屋大学・環境医学研究所・教授

研究者番号 : 60323292

(4) 研究協力者

()