

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：32202

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K16837

研究課題名（和文）発達期聴覚中枢におけるミクログリアに焦点をあてた自閉症モデルマウスの解析

研究課題名（英文）Analysis of microglia during developmental period in auditory system in animals for autism

研究代表者

野田 昌生（NODA, MASAO）

自治医科大学・医学部・助教

研究者番号：50756187

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）：聴覚形成期に、聴覚中枢である蝸牛神経核においてミクログリアの形態変化が起きており、さらに自閉症モデルCD38KOマウスでは、野生型とは異なるミクログリアの形態変化が起きていることを明らかにした。
さらに、自閉症モデルマウスでは、聴覚中枢において髄鞘形成、シナプスの分布が異常であり、それらが、聴覚形成に影響している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

聴覚形成期に、聴覚中枢である蝸牛神経核においてミクログリアの形態変化が起きており、さらに自閉症モデルCD38KOマウスでは、野生型とは異なるミクログリアの形態変化が起きていることを明らかにした。
さらに、自閉症モデルマウスでは、聴覚中枢において髄鞘形成、シナプスの分布が異常であり、それらが、聴覚形成に影響している可能性が示唆された。
これらにより、自閉症患者における聴覚異常の病態解明と治療法開発にむけたターゲットになりうる。

研究成果の概要（英文）：We found that microglial morphological changes occur in the cochlear nerve nucleus, the auditory center, during auditory development, and that microglial morphology in the CD38KO mouse model of autism is different from that in the wild type. In addition, the autism model mice show abnormal myelination and synapse distribution in the auditory center, suggesting that these abnormalities may affect auditory development.

研究分野：聴覚中枢

キーワード：聴覚中枢

1. 研究開始当初の背景

(1) 本研究の学術的背景と研究課題の核心をなす学術的「問い」について

自閉症は社会性の障害や発達障害を特徴とする脳発達障害である。有病率は1%以上と言われるが現在も増加傾向であり、確立された治療法はないことから世界的に大きな問題となっている。自閉症の障害特性として感覚過敏があり、なかでも音に対し敏感となる「聴覚過敏」は自閉症患者の71%において認めるとされ、病態の把握は社会生活支援に向けた礎となる重要な議題である (Bromley et al., Autism 2004)。自閉症においては神経細胞の発達異常を認めることから、シナプス形成や神経回路形成異常に注目されているがいまだ病態解明には至っていない。一方、自閉症患者の画像解析や死後脳解析によりグリア細胞の機能異常が報告されている (Carmody et al., 2010)。さらに、ミクログリアを減少させたマウスにおいて不十分なシナプス刈り込みにより社会性が低下することも報告されている (Yang Zhan et al., Nature Neuroscience 2014)。これらの事実より、自閉症の病態形成においては神経細胞だけでなく、グリア細胞の質的・量的な異常が疑われている。

CD38は自閉症関連ホルモンであるオキシトシンの分泌促進因子であり、CD38KOマウスにおいて、オキシトシン分泌の減少と社会性の低下が報告され、CD38KOマウスは自閉症モデルマウスとして認知されるに至った (Higashida et al., Nature 2007)。さらにオキシトシンの投与により行動の改善を認め、臨床においてもオキシトシン点鼻投与により自閉症患者の行動改善が報告されている (Munesue et al., 2010)。

申請者は学術的「問い」として、自閉症における聴覚過敏の原因として、発達期聴覚中枢におけるミクログリア異常が関与しており、異常なシナプスの除去が行われなことで聴覚過敏が起きているのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的はまず、聴覚発達期における聴覚中枢でのミクログリアの働きを明らかにし、更に、自閉症モデルマウスでの聴覚中枢の変化を解析することである。

聴覚発達期での聴覚中枢におけるミクログリアの働きについて、以下の2点を検討する。

1) 発達期ラット蝸牛神経核におけるグリア細胞、とくにミクログリアの経時変化と神経活動との関連性について。

2) 自閉症モデルマウス聴覚中枢におけるグリア細胞の変化について

3. 研究の方法

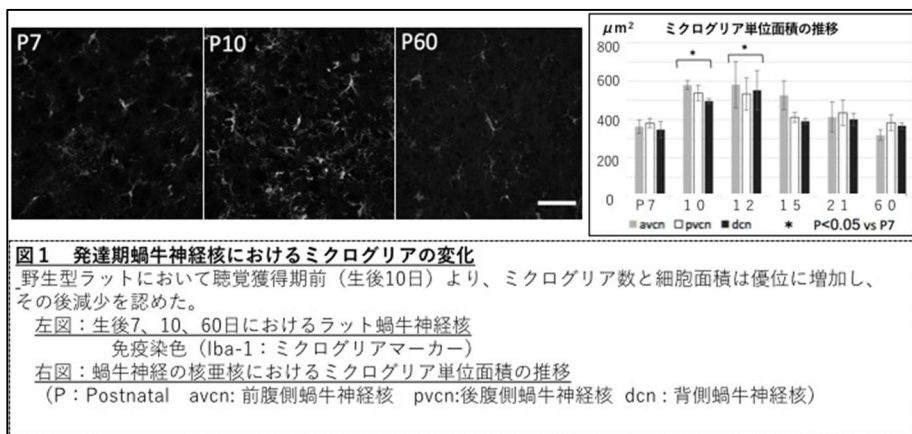
まず正常モデル動物の聴覚中枢におけるミクログリアの変化を検討するため、ラットにおけるミクログリア活性化について免疫染色を用いて検討した。

さらに、自閉症モデルマウスとしてCD38KOマウスを用いて、発達期蝸牛神経核ミクログリアの検討を生化学的・組織学的に検討をおこなった。

4. 研究成果

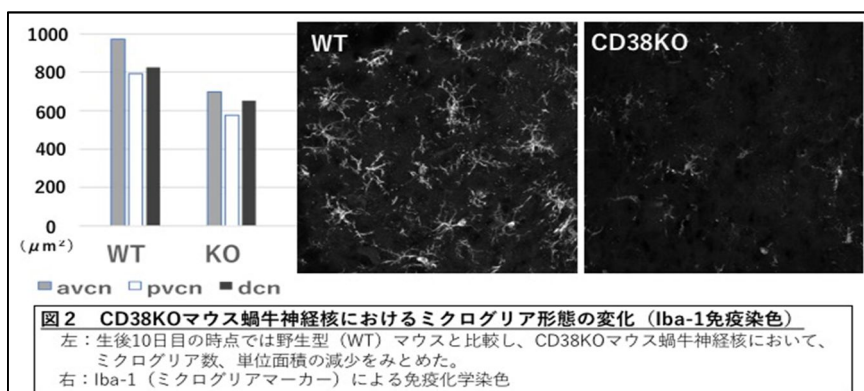
発達期蝸牛神経核でのミクログリアによるネットワーク形成の解析

野生型 (WT) ラットを用いて、発達期蝸牛神経核におけるミクログリアの活性化を検討した。聴覚獲得期である生後 12 日齢を基準に、各時点(生後 7, 10, 12, 15, 21, 60 日)において蝸牛神経核におけるミクログリアの変化について免疫染色を用いて検討した。



CD38KO マウスにおけるミクログリアの解析

これまでのところ、生後 10 日齢 CD38KO マウスにおいて蝸牛神経核でのミクログリア形態異常を確認している。さらに、RT-qpcr でも同様の結果であった。(図 2)



今回得られた結果からは、聴覚獲得期において聴覚中枢におけるミクログリアの活性化をみとめ、自閉症モデルでは、野生型と比較してミクログリア数、細胞面積の減少をみとめており、自閉症モデルにおける聴覚異常の可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yuji Takaso, Masao Noda, Tsuyoshi Hattori, Jureepon Roboon, Miyako Hatano, Hisashi Sugimoto, Charles Brenner, Yasuhiko Yamamoto, Hiroshi Okamoto, Haruhiro Higashida, Makoto Ito, Tomokazu Yoshizaki, Osamu Hori	4. 巻 10
2. 論文標題 Deletion of CD38 and supplementation of NAD+ attenuate axon degeneration in a mouse facial nerve axotomy model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Report	6. 最初と最後の頁 17795
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-73984-3	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

1. 著者名 Noda M, Hatano M, Hattori T, Takarada-Iemata M, Shinozaki T, Sugimoto H, Ito M, Yoshizaki T, Hori O	4. 巻 In Press
2. 論文標題 Microglial activation in the cochlear nucleus after early hearing loss in rats.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2019.02.006	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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Msao Noda
2. 発表標題 Microglial activation in cpngenital deafness model rats
3. 学会等名 32th Politzer Society Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野田昌生、波多野都、杉本寿史、伊藤真人、吉崎智一
2. 発表標題 聴覚発達期ラットの蝸牛神経核におけるミクログリアの変化と神経活動との関連についての検討
3. 学会等名 第119回日本耳鼻咽喉科学会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 野田昌生、高相裕司、波多野都、杉本寿史、伊藤真人、吉崎智一
2. 発表標題 ラット顔面神経における末梢部位切断による顔面神経核ミクログリアの変化
3. 学会等名 第41回日本顔面神経学会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 野田昌生、高相裕司、吉崎智一
2. 発表標題 難聴モデルラット蝸牛神経核におけるミクログリアの解析
3. 学会等名 第37回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Noda M, Hatano M, Hattori T, Takarada M, Shinozaki T, Sugimoto H, Ito M, Yoshizaki T, Hori O
2. 発表標題 Microglial activation in the cochlear nucleus after early hearing loss in rats
3. 学会等名 Russia-Japan medical Symposium 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Noda M, Hatano M, Hattori T, Takarada M, Shinozaki T, Sugimoto H, Ito M, Yoshizaki T, Hori O
2. 発表標題 Analysis of Microglia in Cochlear Nucleus in early hearing model rats
3. 学会等名 34th World Congress of Audiology 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
---------	---------