

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月11日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22700328

研究課題名（和文） 共通病態再現モデル動物を用いた広汎性発達障害の分子病態解明

研究課題名（英文） Molecular pathophysiology of autism-like behavior in glutamate transporter knockout mice.

研究代表者

相田 知海（AIDA TOMOMI）

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・助教

研究者番号：50540481

研究成果の概要（和文）：強迫的な繰り返し行動は、自閉症スペクトラム（広汎性発達障害）と強迫障害スペクトラム（強迫性障害、トゥレット症候群、抜毛症等）に共通した中核症状である。この異常行動の発症機序はほとんど分かっていない。本研究では、脳の興奮性 - 抑制性のアンバランス（過剰な興奮）が、強迫的な繰り返し行動を引き起こすことを、遺伝子改変動物を用いて初めて明らかにした。さらにその神経回路基盤と治療薬候補を同定した。

研究成果の概要（英文）：Compulsive-repetitive behaviors are common core symptom that are shared between autism spectrum disorders and obsessive-compulsive spectrum disorders. The underlying pathogenic mechanisms of compulsive-repetitive behaviors are largely unknown. Here we show glutamate transporter conditional knockout mice exhibit compulsive-repetitive behaviors due to increased glutamate neural transmission. These findings demonstrate glutamatergic hyperactivity is important for pathogenesis of compulsive-repetitive behaviors.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1900000	570000	2470000
2011年度	800000	240000	1040000
年度			
年度			
年度			
総計	2700000	810000	3510000

研究分野：神経科学

科研費の分科・細目：脳神経科学・神経科学一般

キーワード：グルタミン酸トランスポーター、繰り返し行動、自閉症、強迫性障害、トゥレット症候群

1. 研究開始当初の背景

自閉症を含む広汎性発達障害は、繰り返し行動、社会性喪失、言語障害を特徴とする原因不明の高次脳機能障害であり、治療法は存在しない。そのモデル動物確立とその詳細な解析は、病態解明・新規治療法開発に重要である。本研究では個々の遺伝子ではなく、自閉症の共通病態である興奮性 - 抑制性のアン

バランスに着目したモデル動物を作製・解析を行う。

2. 研究の目的

グルタミン酸神経伝達の時期選択的過剰活性化により、自閉症に共通した脳の興奮性 - 抑制性のアンバランスと行動異常を再現するモデルマウスを作製し、その異常を引き起

こす神経回路と分子機構を同定し、病態解明と治療法の検討を行う。

3. 研究の方法

グルタミン酸トランスポーターGLT1のコンディショナルノックアウトマウスを作製し、不安行動、繰り返し行動、社会行動について行動解析を行った。さらに組織学的、生化学的、電気生理学的解析を行うと共に、異常行動の薬剤による改善を評価した。

4. 研究成果

(1) グルタミン酸トランスポーターGLT1のコンディショナルノックアウトマウス (GLT1 cKO) が強迫的繰り返し行動 (毛づくろい行動の大幅増加とこれに伴う頭頸部の脱毛・損傷、運動チック) を示すことを明らかにした (図1-3)。

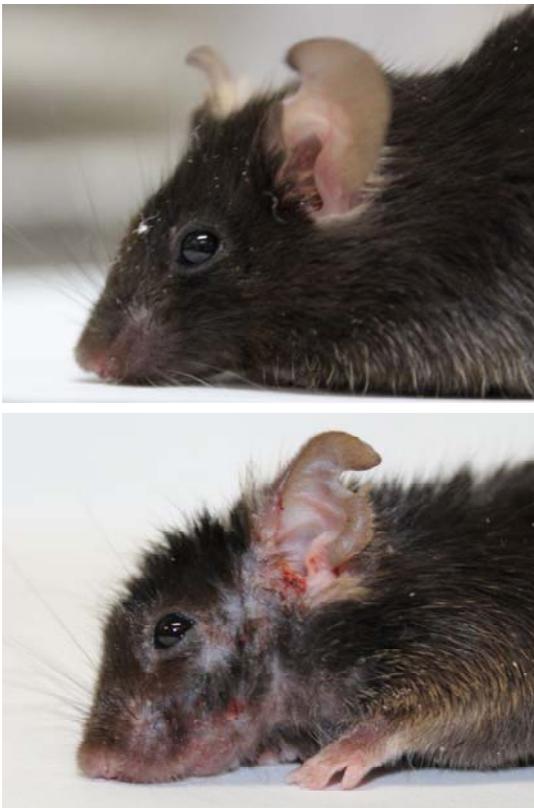


図1 正常マウス (上) に比べ、cKO マウス (下) は頭頸部の脱毛と皮膚の損傷を示す。

(2) 温度感覚試験や皮膚の病理からは、繰り返し行動が末梢性ではなく中枢性であることが示唆された。

(3) 形態学的解析からは神経細胞の消失、アストロサイトの活性化、細胞死等の異常所見は認められなかった。

Excessive Grooming

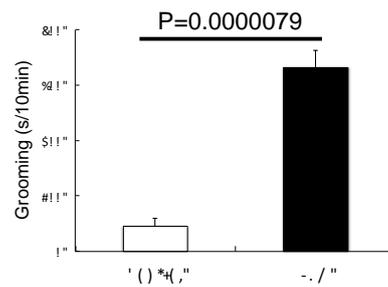


図2 正常マウス (Control、左) に比べ、cKO マウス (右) は過剰な毛繕い行動を示す。10分間辺りの毛繕い時間を示す。

Physical Tics

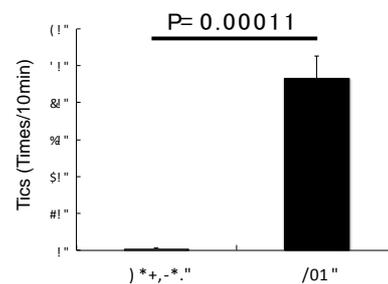


図3 正常マウス (Control、左) に比べ、cKO マウス (右) は過剰な運動チックを示す。縦軸は10分間辺りの運動チック回数を示す。

(4) 電気生理学的・生化学的解析からは、大脳皮質-線条体間シナプスにおける基本的なグルタミン酸神経伝達の異常は認められなかったが、一方、繰り返し刺激の条件下ではグルタミン酸神経伝達の過剰な活性化が観察された。

(5) 強迫的繰り返し行動は自閉症スペクトラムのみならず強迫障害スペクトラムにも共通した中核症状である。そこで各々疾患の中核症状を行動学的に検討したところ、強迫障害スペクトラムの別の中核症状である不安の亢進、自閉症スペクトラムの別の中核症状である社会性の喪失は認められなかった (図4-6)。

(6) GLT1 cKOの強迫的繰り返し行動はNMDA型グルタミン酸受容体の阻害剤であるアルツハイマー病治療薬メマンチンにより大幅に抑制された (図7-8)。

以上の結果は、大脳皮質-線条体間シナプスにおけるグルタミン酸神経伝達の過剰活性化が、自閉症スペクトラム・強迫障害スペクトラムに共通する強迫的繰り返し行動の発症に重要であることを示唆している。GLT1 cKO マウスは強迫的繰り返し行動のみを示す為、その回路・分子基盤の解明や治療薬評価の有用なツールとなり、また GLT1 は強迫的繰り返し行動の有望な治療標的と考えられる。

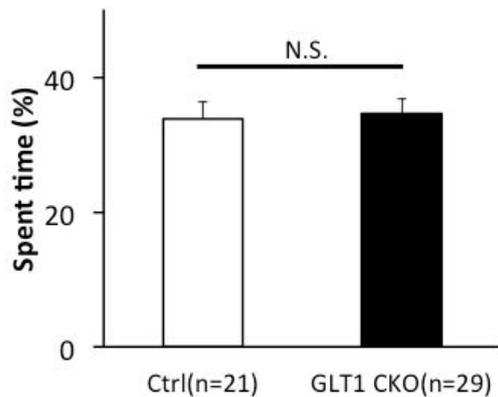


図4 cKO マウスは明暗往來試験における不安行動の増加を示さない。マウスが本来好まない明箱滞在時間比を測定。正常マウス (Ctrl、左) と cKO マウス (右) の間に差は認められない。

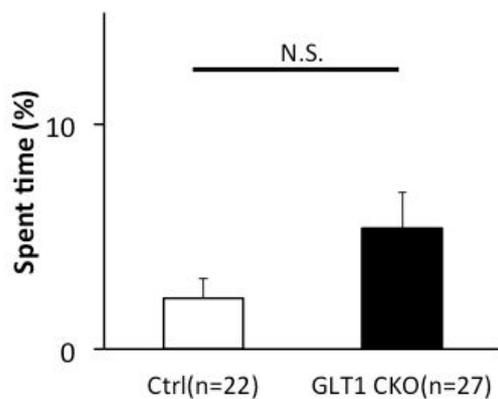


図5 cKO マウスは高架式十字迷路試験における不安行動の増加を示さない。マウスが本来好まないオープンアーム滞在時間の比を測定。正常マウス (Ctrl、左) と cKO マウス (右) の間に差は認められない。

Social Interaction Test

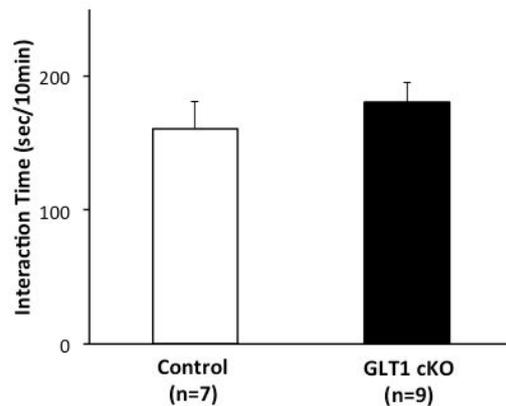


図6 cKO マウスは社会性行動の異常を示さない。10分間辺りの、他のマウスの臭いを嗅いだり、毛繕いする時間を測定した。正常マウス (Control、左) と cKO マウス (右) の間に差は認められない。

Physical Tics

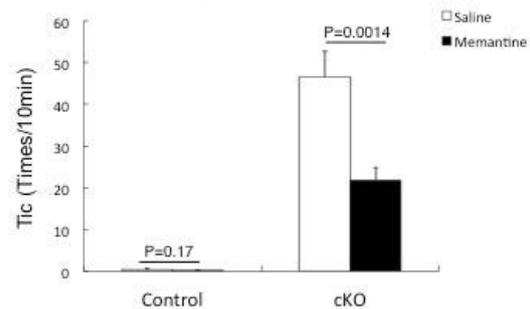


図7 GLT1 cKO の過剰な毛繕い行動は NMDA 型グルタミン酸受容体阻害剤であるメマンチンにより大幅に抑制された。10分間辺りの毛繕い時間を示す。白バーは生理食塩水投与、黒バーはメマンチン投与。

Excessive Grooming

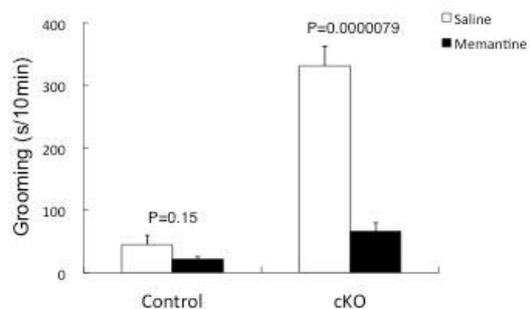


図8 GLT1 cKO の過剰な運動チックは NMDA 型グルタミン酸受容体阻害剤であるメマンチンにより大幅に抑制された。10分間辺りのチック回数を示す。白バーは生理食塩水投与、黒バーはメマンチン投与。

与、黒バーはメマンチン投与。

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1件)

- ① Aida T, Ito M, Takahashi KY, Tanaka K. Overstimulation of NMDA Receptors Impairs Early Brain Development in vivo. *Plos One* (in press) 査読あり

[学会発表] (計4件)

- ① 吉田純一、相田知海、田中光一. GLT1 コンディショナルノックアウトマウスにおけるグルタミン酸神経伝達の障害とOCD様行動異常. 日本神経科学大会 (平成23年9月17日 パシフィコ横浜).
- ② 相田知海、伊東義真、高橋祐子、田中光一. NMDA受容体の過剰な活性化は脳形成を障害する (平成23年9月15日 パシフィコ横浜).
- ③ 柳澤美智子、加藤さや佳、武田拓也、相田知海、原田高幸、布施昇男、田中光一. 緑内障におけるグルタミン酸トランスポーターの役割. 日本神経科学大会 (平成23年9月15日 パシフィコ横浜).
- ④ 相田知海. グルタミン酸トランスポーターと精神・神経疾患. トランスポーター研究会 (平成22年7月10日 東京医科大学、招待講演).

[図書] (計4件)

- ① 相田知海、田中光一. 自閉症. *Clinical Neuroscience* 29: 832, 2011.
- ② 相田知海、田中光一. グルタミン酸トランスポーターのノックアウトマウスが明らかにする中枢機能. *脳* 21 14: 21, 2011.
- ③ 相田知海、田中光一. 自閉症. *Clinical Neuroscience* 27: 912, 2010.
- ④ 相田知海、田中光一. グルタミン酸トランスポーター. *生体の科学* 61: 398-399, 2010.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

相田知海 (AIDA TOMOMI)

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・助教
研究者番号: 50540481

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: