

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 25 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461554

研究課題名(和文)染色体重複モデル動物を用いた科学的根拠に基づく自閉症治療法開発の基礎的研究

研究課題名(英文) Study for a development of a treatment of ASD with a chromosome duplicated ASD model mouse.

研究代表者

永野 昌俊 (Nagano, Masatoshi)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：60271350

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトにおける自閉症スペクトラム(ASD)の原因の1つとされる15番染色体の部分重複自閉症モデルマウスを用い、ASDに特徴的な「社会性の欠如」や「物事へのこだわり」等の症状の改善方法を検討した。

モデルマウスの脳内セロトニン量が出生直後から低下していたので、生後3週間にわたり選択的セロトニン再取り込み阻害薬のフルオキサセチンを投与すると、成長後社会性の低下とセロトニン濃度が改善したが、「こだわり行動」や「繰り返し行動」は改善しなかった。

電気生理学的な解析ではモデルマウスにおける背側縫線核の深い膜電位や興奮性入力低下が改善された(Science Advances, in press)。

研究成果の概要(英文)：We investigated a way of treatment for ASD by using a chromosome duplicated ASD model mouse (15q-dup).

Because the serotonin content in the brain of 15q-dup mouse was decreased from neonatal period, we tried a treatment with a selective serotonin re-uptake inhibitor, fluoxetine, during 3 weeks after birth. The lower sociability and brain 5-HT level were ameliorated in adult 15q-dup mice, but their persistent behavior and repetitive behavior were not. Electrophysiological experiments revealed that 5-HT neurons had more hyperpolarized resting membrane potentials and smaller excitatory glutamatergic inputs in the dorsal raphe nucleus in 15q-dup mice compared with the wildtype. In association with the serotonin restoration, neonatal FLX treatment also ameliorated these electrophysiological of 15q-dup mice. (Science Advances, in press)

研究分野：神経薬理学

キーワード：自閉症 社会性 セロトニン 背側縫線核

1. 研究開始当初の背景

発達障害である自閉症スペクトラム(ASD)は、社会的コミュニケーション能力の欠如や物事への固執、常同的な反復行動など特徴的な行動表現型を示すことが知られている。ASDの発症メカニズムについては原因遺伝子が多数報告されているにもかかわらず、未だ不明な点が多い。我々はASD発症の1つの原因として考えられているヒト15番染色体15q11-q13の重複に関して、マウスの7番染色体において相同する部位を重複させたマウスを染色体工学技術によって作成した。そのマウスはヒトASDと同様に社会性行動の異常や、固執行動など行動の特徴が再現されているだけでなく(patDp/+マウスまたは15q dupマウス; Nakatani et al., Cell, vol.137, 2009)、脳内において神経伝達物質であるセロトニン(5-HT)濃度が幼若期から低下しているという特徴も再現していた(Tamada et al., PLoS ONE 5, e15126, 2010)。

2. 研究の目的

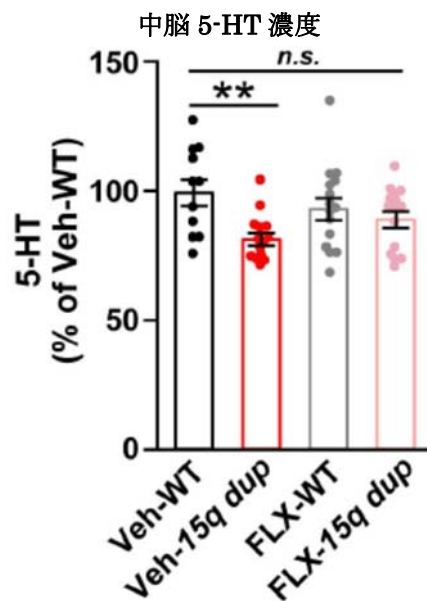
我々は幼若期から認められる脳内5-HT濃度の低下に着目し、薬物による早期介入による幼若期の脳内5-HT濃度を上昇させることの有効性を調べた。

3. 研究の方法

雄の仔に対し、選択的セロトニン再取り込み阻害薬であるフルオキセチン(FLX)を母親の飲み水に加えた形で生後3日から21日まで母乳を介して投与した。成長後、電気生理学的解析、行動解析、脳内5-HT濃度の解析を行った。

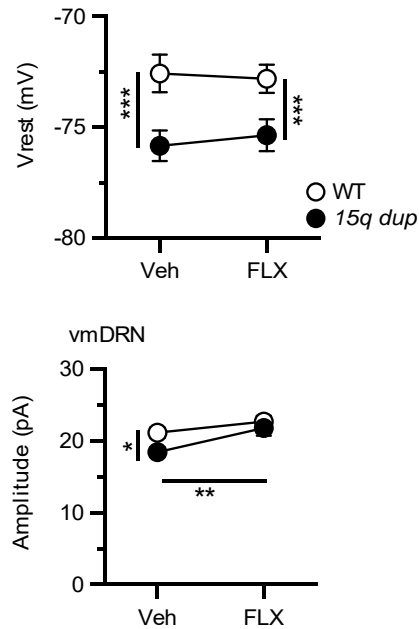
4. 研究成果

幼若期のFLX投与により、生後9週における中脳5-HT濃度の低下は抑制された(下図)。



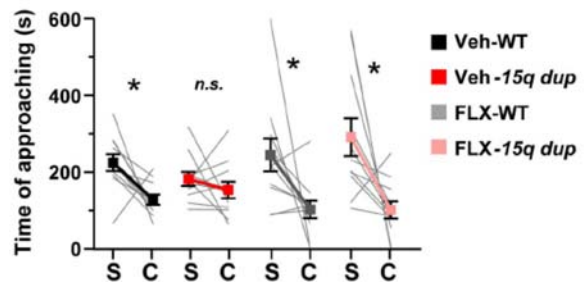
の5-HTニューロンが野生型(WT)の同腹子に比べて15q dupマウスでは有意に深い膜電位を示すと共に、興奮性グルタミン酸作動性の入力が少ないことが明らかになった。これらの電気生理学的特性もFLX投与により改善された(下図)。

DRNの5-HTニューロンの特徴



行動解析においては、3-chambers社会的相互試験において、WTは空ケージ(C)周辺部よりstrangerマウスの入ったケージ(S)周辺部の滞在時間が有意に長かったが、15q dupマウスは両方のケージ周辺部の滞在時間の間には有意な差が無かった(下図)。その異常がFLX投与により改善された。

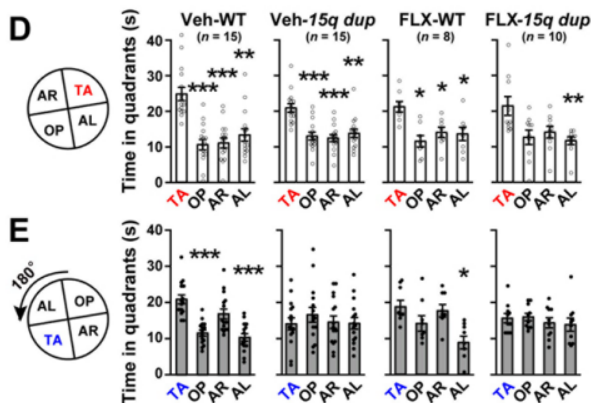
3-Chamber 社会性相互試験



しかし、モーリス水迷路で確認された15q dupマウスのこだわり行動(一度学習し空間的位置情報を基に記憶したゴールを、その位置を変更後、再度学習をさせようとしても、変更前のゴール位置に固執してしまう)はFLX投与では改善しなかった(次ページ図)。

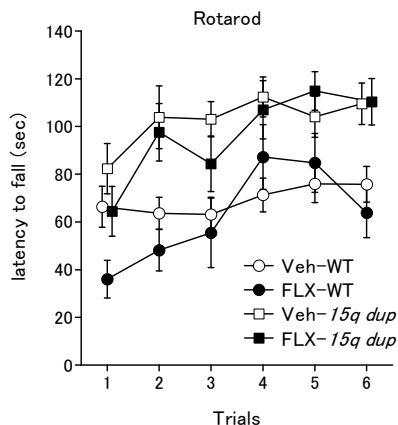
電気生理学的な解析では、背側縫線核(DRN)

モーリス水迷路におけるゴール (TA) 位置の学習と、ゴール位置を変更後の再学習の効果



つまり幼弱期の FLX 投与は *15q dup* マウスの成長後における社会性の異常を改善した。これらの知見と他共同研究機関における知見を合わせた形で論文にまとめ、投稿し、受理された (Science Advances, in press)。

論文には含まなかったが、ロータロッド試験で確認された *15q dup* マウスの繰り返し行動の有意な増加も FLX 投与で改善することは出来なかった (下図)。



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)

”Serotonin Rebalances Cortical Tuning and Behavior Linked to Autism Symptoms in *15q11-13 CNV* Mice” 査読あり

N Nakai, M Nagano, F Saitow, Y Watanabe, Y Kawamura, A Kawamoto, K Tamada, H Mizuma, H Onoe, Y Watanabe, H Monai, H Hirase, J Nakatani, H Inagaki, T Kawada, T Miyazaki, M Watanabe, Y Sato, S Okabe, K Kitamura, M Kano, K Hashimoto, H Suzuki, T Takumi. *Science*

*Advances* (2017) in press.

[学会発表] (計 1 件)

“Neonatal fluoxetine restores sociability in a mouse model of autism”

M. Nagano, F. Saitow, T. Takumi, H. Suzuki

30<sup>th</sup> ECNP congress, Vienna, Austria

[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

永野 昌俊 (Nagano Masatoshi)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号: 60271350

(2) 研究分担者

鈴木 秀典 (Suzuki Hidenori)

日本医科大学・医学研究科・教授

研究者番号: 30221328

齋藤 文仁 (Saitow Fumihito)

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 20360175

坂井 敦 (Sakai Atsushi)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号: 30386156

三ヶ原靖規 (Mikahara Yasunori)

日本医科大学・医学部・

アシスタントスタッフ

研究者番号: 20748636

(3) 連携研究者

内匠 透 (Takumi Toru)

理化学研究所

脳科学総合研究センター・教授

研究者番号：00222092

(4) 研究協力者

( )