

博士論文要旨

Mecp2 遺伝子欠損と体性感覚発達不全が 社会性行動と脳内神経伝達物質に及ぼす影響

村澤 寛泰

向精神薬の作用機序から提唱された「精神疾患のモノアミン異常」仮説に基づき、自閉症スペクトラム障害 (autism spectrum disorder: ASD) でも、病態関連遺伝子変異マウスの脳内モノアミン含量が検討されてきた。しかし、ヒト ASD 病態におけるモノアミン神経系の発達不全については議論が分かれるところである。見解の不一致には、社会性行動の異常を導く中間表現型の多様性とその発達に伴う変化が関与していると考えられる。そこで、本研究では自閉症関連行動を示すレット症候群原因遺伝子 *Mecp2* 変異ラットと多くの ASD 者・児で見られる体性感覚情報処理障害を念頭においた出生直後頬ひげ処理 (both whisker trimmed for 10 days: BWT10) マウスの発達に伴う社会性行動の変化と脳内のモノアミン含量を検討した。

1. *Mecp2* 欠損雌ラットの発達依存的な行動と脳内神経伝達物質含量

レット症候群 (Rett syndrome: RTT) は、主にメチル化 CpG 結合タンパク質 2 (methyl CpG binding protein 2: *MECP2*) 遺伝子の変異により生じる X 連鎖優性遺伝を示す遺伝性疾患である。*Mecp2*^{+/-} 雌ラットは発達に伴い、RTT を想起させる社会性行動の低下、運動機能および学習・記憶能の低下を示した。また、若週齢致死を示す雄マウスモデルでは顕著な脳内モノアミン含量の変化が報告されているが、*Mecp2*^{+/-} 雌成獣 (29W) ラットの脳内モノアミン含量変化は限定的であり、逆に脳内アセチルコリン含量が顕著 (約 30-60%) に低下しているのを見出した。近年、コリンエステラーゼ阻害薬 (ドネペジル) の投与により、*Mecp2* 遺伝子変異マウスの学習能、社会性行動異常が改善することが報告されており、神経伝達物質の含量変動の既報との所見の違いは種差ではなく、モデル動物の雌雄や測定時の週齢の違いが関与しているのではないかと考えている。

2. 両側頬ひげ切除マウスの発達依存的行動と脳内神経伝達物質含量

ASD 児の多くに、体性感覚の過敏、鈍麻がみられ、ASD 病態の中核症状（社会的コミュニケーションや限局された反復的な行動や興味）との関連が議論されている。本研究では、最も発達した頬ひげからの触覚認知（体性感覚）システムの発達を阻害した BWT10 マウスの行動と脳内神経伝達物質含量の発達に伴う変化を調べ、社会性行動の低下以前に情動制御に関わるモノアミン神経系の起始核とその投射領域において、ノルアドレナリンを中心としたモノアミンとその代謝物の含量が低下しているのを見出した。ノルアドレナリン神経系は原始的な社会行動である愛着形成にも深く関与しており、頬ひげを介した外界情報（母仔間の相互作用）の質・量の低下がノルアドレナリン神経系の発達を妨げ、社会性行動異常の発現に関与したと考えられる。

本研究では、発症要因の異なる 2 種のモデル動物を用いて、社会性行動と脳内神経伝達物質の含量の発達依存的な変動を検討した。いずれも社会行動の発達不全が認められるが、神経伝達物質の含量は発症因や測定時期によって異なっていた。したがって、神経伝達物質含量の変動はその他の物質基盤とともに病態を分類する上で有用な分子マーカーとなると考えられ、今後、個々の行動異常との関連性を評価・検討することで、中間表現型の同定に役立つものと考えられる。

論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	村澤 寛泰 (京都府)
学位の種類	博士（薬科学）
学位記番号	甲 第 4 0 号
学位授与年月日	令和 4 年 3 月 1 0 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学位論文の題名	<i>Mecp2</i> 遺伝子欠損と体性感覚発達不全が社会性行動と脳内神経伝達物質に及ぼす影響
論文審査委員	(主査) 位田 雅俊
	(副査) 嶋澤 雅光
	(副査) 田中 宏幸

本論文では「神経発達障害のモノアミン神経不全」仮説に基づき、中核症状である社会性行動異常を示す動物の病態関連行動と脳内モノアミン含量の変化を検討した。レット症候群（RTT）原因遺伝子 *Mecp2* ヘテロ欠損型雌性ラットは発達依存的に RTT を想起させる社会行動、運動機能の低下を示した。一方、学習・記憶障害を呈する成熟期では既報より想定した脳内モノアミン含量変化は限定的であり、広範な脳領域において、学習・記憶に関わるアセチルコリン含量の顕著な低下を生じるのを明らかにした。自閉スペクトラム症児・者の多くにみられる体性感覚（情報処理）障害を念頭においた出生直後頬ひげ処理（体性感覚発達障害、BWT10）マウスでは触覚認知能、社会行動の発達不全を認めたが、その他の情動関連行動や運動、学習・記憶行動には顕著な変化を認めなかった。また、BWT10 マウスでは社会行動低下の発現以前から、ノルアドレナリンを中心としたモノアミンとその代謝物の含量低下を生じていた。

以上、発症因子の異なる社会性行動異常の背景にタイプの異なる脳内モノアミン神経の発達不全の存在を示唆する結果であり、病態形成機序や薬物治療を考えるうえで重要な知見になると考えられ、博士（薬科学）論文として価値あるものと認める。