

49 バルプロ酸の胎内曝露による自閉症の病態分子基盤解明

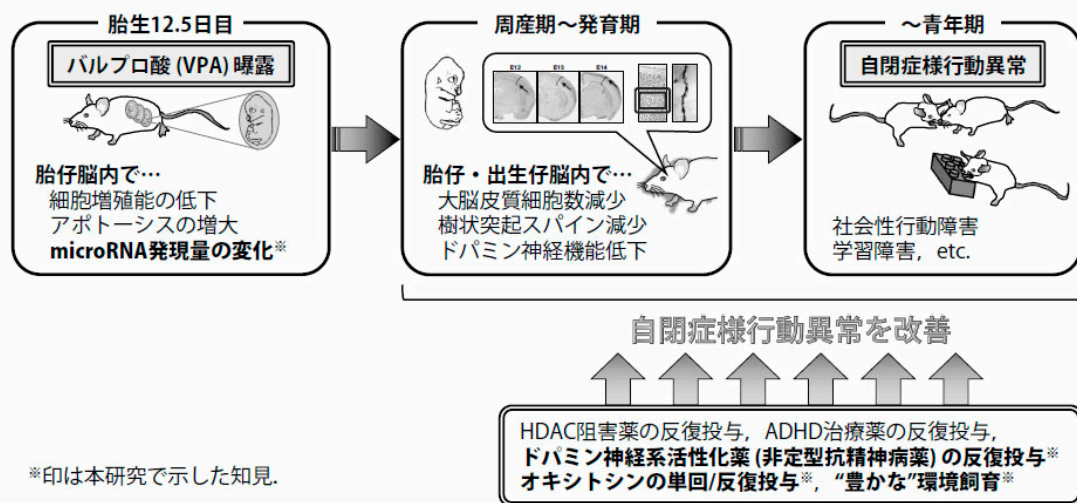
田熊 一敬

【目的】 自閉症は、社会的なコミュニケーションの障害、興味の限定・反復的な常同行動を主徴とする発達障害の1つである。近年、自閉症は遺伝的要因と環境要因相互作用により発症することが明らかとされ、双生児を対象とした疫学調査において、環境要因の占める割合は55%にのぼると算出されている (Arch. Gen. Psychiatry, 2011)。また、母親の妊娠中のウイルス感染や薬物摂取によって自閉症の発症リスクが増大することが示され、胎生期・周産期の環境要因についても、広義の意味で、自閉症発症に関わる生物学的環境因子として考えられるようになった。バルプロ酸 (VPA) は、てんかんの治療をはじめ幅広く臨床応用されている薬であるが、妊娠期の服用による催奇形性や出生児の自閉症発症リスクの増大が知られている (JAMA, 2013)。我々は、胎生 12.5 日目に VPA を曝露したマウスの行動学的、神経組織学的解析を進め、自閉症モデルマウスとしての有用性を示してきた (Hara et al., J. Pharmacol. Sci. 118: 543-546, 2012; Kataoka et al., Int. J. Neuropsychopharmacol. 16: 91-103, 2013; Takuma et al., Pharmacol. Biochem. Behav. 126: 43-49, 2014 他)。本研究では、胎生期 VPA 曝露マウスを用いて、自閉症の病態分子基盤の解明と新規治療法の開発を目的とした。

【方法】 動物は妊娠 12.5 日目に VPA 500 mg/kg を腹腔内投与した ICR 系マウス由来の胎仔および出生仔を用いた。対照群として生理食塩水を投与した妊娠マウス由来の胎仔および出生仔を用いた。mRNA および microRNA の発現量変化は胎仔全脳由来の標品を用いて行った。また、8 週齢時に、行動学的解析および Golgi 染色法により樹状突起スパイン密度変化の解析を行った。環境強化飼育は、4 週齢時より 4 週間実施した。

【結果】 胎仔脳での解析において、VPA 曝露後 2-12 時間に microRNA である miR-132 の発現量が増加すること、また miR-132 の抑制標的分子である MeCP2 および p250GAP の mRNA 量が、それぞれ VPA 曝露 6 および 24 時間後に減少することを明らかとした。非定型抗精神病薬であるリスペリドンならびにアリピプラゾールの慢性投与が、胎生期 VPA 曝露マウスの社会性行動障害や認知機能障害を改善させ、前頭前皮質の樹状突起スパイン密度の低下も回復することを見だし、定型抗精神病薬であるハロペリドールはこのような改善効果を示さないことを明らかとした。また、オキシトシンの単回投与により、胎生期 VPA 曝露マウスの社会性行動障害が改善されることを見いだした。さらに、発育期の環境強化飼育が、胎生期 VPA 曝露マウスの自閉症様の異常行動を改善すること、ならびに胎生期 VPA 曝露マウスの脳海馬領域で認められたシナプス関連分子である PSD-95 および Shank2 の mRNA 量の低下を改善することを見いだした。

胎生期バルプロ酸曝露マウスにおける自閉症様行動の発現分子機序とその制御



*印は本研究で示した知見。