

課題 F 「精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究」

1) 研究課題名

「オキシトシン脳内作用機序の分子研究」

2) 所属機関名 / 氏名

東北大学農学研究科 分子生物学分野 西森 克彦

3) 目的

オキシトシンが知的障害を有する ASD (カナー型自閉症)の症状を改善する手がかりを得たので、今回、正式な治療効果の学術的調査を行う。発達障害者の社会性に関連する負のストレス (他者への攻撃的な感情)などへの心理的な負担の軽減(脳の反応の低下)や正のストレス(社会的報酬)の増強作用に対するオキシトシンの効果も観察する。加えて、背景にある、遺伝的、生物学的および脳回路的基盤についての総合的研究を行う。さらに幼児に優しい脳磁計(MEG)-近赤外線スペクトロスコピー(NIRS) 統合機による ASD 診断法の開発を加速させる学術的研究を行なう。連合小児発達学研究所の大阪・浜松医科・千葉・福井大学などと連携し、オキシトシンによる治験数を十倍ほど増加する。これらの結果を得て、研究の後半時期あるいは終了後、地域の障害者支援グループと密に連携し(自閉症の地域活性化特区のようなものを設け)その中で、オキシトシン治療の拡大、住民の早期診断、また、治療効果判定などを世界で先駆けて行い、神経内分泌仮説に基づく ASD 治療を発展させ、確立してゆくことを目的とする。

このため、国立大学法人金沢大学及び国立大学法人東北大学は共同で研究を行う。さらに、国立大学法人浜松医科大学及びその参画機関である国立大学法人大阪大学、国立大学法人福井大学の業務内容及び研究進捗状況を管理するとともに、これらの機関と一体となって研究を遂行する。

国立大学法人東北大学では、オキシトシン・オキシトシン受容体の異常・障害が自閉症 (ASD ; カナー型自閉症を含む自閉症スペクトラム症候群) 発症に深く関与する機序を明らかにすることを目的とし、発生工学的手法を利用して作成した、及び今後作成する遺伝子改変病態モデルマウスを利用した、病理解剖学的・分子生理学的、及び行動学的手法による解析を実施する。

4) 概要

分娩や射乳に必須の機能を持つとされていたオキシトシン(OXT)とその標的分子であるオキシトシン受容体(OXTR)からなるホルモン・受容体システムについて、我々は 1996 年世界で初めて OXT 遺伝子 KO マウスを作出し(1)、2005 年には我々は引き続き、世界で初めて OXTR KO マウスを作出した(2)。また、OXTR の発現を検出するための市販の OXTR 抗体は特異性が低く実用価値がない為、脳内や他の組織に発現する OXTR の詳細な分布は人のそれを含め、謎であったが、我々はマウス脳での OXTR の正確な分布を明らかにするため、蛍光蛋白の Venus(EYFP)遺伝子を OXTR 遺伝子にノックインした OXTR-Venus マウスを作製した(3)。これらの解析に依り、マウスに於ける OXT・OXTR 系の生理制御機能、行動制御機能、脳内での OXTR ニューロンの分布、その性質等に

ついて詳細な解析を続け脳内での OXT/OXTR 系母性行動や社会的認知行動など、神経回路を介した動物の社会行動制御機構に不可欠であることを明らかとしてきた。また、解剖学的所見として、OXTR が扁桃体(情動制御)、視索前野(母性行動制御)、視床下部視索上核(オキシトシンそのものの合成分泌、動物の様々な基本的生理機能制御)、海馬(記憶や恐怖)、嗅球(嗅覚と嗅覚に基づく行動)、縫線核(セロトニンニューロンが局在し、覚醒状態の制御、鬱病との密接な関係で知られる)、その他情動や社会行動に係わるとされる複数の神経核に於いて、特異的発現をしていることを初めて明らかとした。

我々の研究進展と前後し、ヒトへのオキシトシン投与が様々な心理学・精神医学的作用をヒトに与えることが報告された。鼻腔から投与された OXT の信頼(4)、顔の表情の読み取り(5)への効果が報告され、さらに一部の自閉症への OXT の効能が示唆される(6)など、広汎な分野での研究に依る、OXT 系のヒトの社会行動・精神活動に於ける重要性についての理解進展は、本研究課題実施への強力な背景と成った。

また、自閉症の遺伝的背景研究からは、遺伝性 ASD の一部においての、OXTR の多型との相関性、或いは機能低下を示す OXTR 遺伝子異常、さらには ASD 発症と関連した OXTR 遺伝子のエピジェネティック変異が報告されるなど、OXT・OXTR 系と ASD 発症の深い繋がりを示唆する論文は増加し続けている。これらを現時点で総括するなら、複数の病因と病状 共通項としての OXT・OXTR 系の障害 ASD 発症、と言う、少なくとも一部の ASD 発症を説明出来る可能性のある、共通メカニズムの存在が推定される。

この中で、既に我々は縫線核 serotonergic neurons での発現について、OXT によりセロトニンの分泌(投射)が誘導されることなどを世界で初めて見出し報告した(3)。しかし OXTR-Venus マウスでは、OXTR が GABA ニューロンやドパミンニューロンなどにも特異的発現を示し、OXT が OXTR を介してこれらの特異的な神経伝達物質の投射回路を制御することで、正常な社会行動を維持している機構、そしてその対極として、特定の OXT 感受性(OXTR 発現ニューロンによる)神経回路の障害が自閉症様症状をもたらすメカニズムが推定され、その神経制御機構の解明は、自閉症発症の神経科学基盤を理解する上でも、また OXT による自閉症治療戦略の理論武装にとっても必須の物と考えている。

本分担研究では、まず、自閉症様症状を示す Rett 症候群に於いて、原因遺伝子の MeCP2 欠損による GABA ニューロンの減少が自閉症様症状を示す(7)、と言うシナプス仮説の一つに着目した。即ち、我々の作成した OXTR-Venus マウス解析から、海馬 GABA ニューロン等での OXTR 受容体の特異的発現が確認されていること、伊、Bice Chini 博士らとの共同研究により、OXTR(-/-)マウス海馬由来培養神経細胞では、GABA 作動性シナプスの減少を検出していること(8)、などから、OXTR、或いは OXT の減少が海馬での GABAergic 抑制性回路の減少をもたらす、これが ASD 様症状の一端を担っている、との仮説のもと、海馬で OXTR を発現する GABA ニューロンが構成する神経回路解明を開始し、また GABA ニューロン特異的な OXTR 受容体の欠損等を誘導出来るシステムの構築をも開始する。

5) 実施体制

平成23年度研究業務実施体制

統括責任者：西森克彦

- ① Oxtr-Venusマウス海馬GABAergic neuronでのオキシトシン受容体とGAD67の共発現の頻度、発現強度等の解析業務。(担当：佐藤佳亮、Dr.C2)

OXTRを発現する海馬GABAニューロンへの視床下部領域からのOTファイバー投射を、逆行性色素法(又は組み替えRbies virus)に依る解析、又は解析準備業務を行う
(担当：佐々木真紀、MC2)

- ② GAD67-Creノックインマウス作成の詳細な計画策定業務。
(担当：伊原寛一郎、P.D.)

- ③ 自閉症の1形態、PWS症モデルNdn欠損マウス脳の分子解剖学的解析、行動解析、他生理学的異常の解析業務
(担当：佐々木真紀、MC2)

サポート

マウス系統維持での業務分担
(担当：大山一徳、MC2)

サポート

ノックアウトマウス作成での業務分担
(担当：日出間志寿、助手)