

日米科学技術協力事業「脳研究」分野
グループ共同研究実施報告書（2015年度～2017年度）

[研究分野：疾病の神経生物学]

1. グループ共同研究代表者

所属機関・職名・氏名

東北大学農学研究科・教授・西森克彦

2. 研究課題名

社会性の強い平原ハタネズミの遺伝子修飾による新規ASDモデル動物作成と解析

3. 日本側グループ組織（代表者及び分担者の所属・職・氏名）

<日本側研究分担者>

東北大学農学研究科・助教・日出間 志寿

東北大学農学研究科・博士課程大学院学生・堀江 謙吾

東北大学農学研究科・博士課程大学院学生・大塚 彩乃

順天堂大学医学研究科・博士課程大学院学生・平山 貴士

東北大学農学研究科・修士課程学生・鈴木 紳吾

東北大学農学研究科・修士課程学生・小島 智宏

東北大学農学研究科・修士課程学生・菊地 昇平

東北大学農学部・藤井 春帆

4. 米国側グループ組織（代表者及び分担者の所属・職・氏名）

Larry J. Young, Ph.D., Dept. of Psychiatry, Emory University School of Medicine • William P. Timmie Professor Center for Translational Social Neuroscience • Director, Silvio O. Conte Center for Oxytocin and Social Cognition • Director, Division of Behavioral Neuroscience and Psychiatric Disorders, Yerkes National Primate Research Center, Chief

<米国側研究分担者>

Jason Yee, Ph.D., Principal Research Scientist, Dept. of Psychology, Center for Translational Neuroimaging, Northeastern University

Robert C Froemke, Ph.D. Assistant Professor, New York University School of Medicine, Skirball Institute of Biomolecular Medicine

Donald G. Raimnie, Ph.D., Assistant Prof., Cent. for Behavioral Neuroscience, Emory University

Kiyoshi Inoue, Ph.D., Senior Scientist, Cent. for Translational Social Neuroscience, Emory Univ.

Ryoichi Teruyama, Ph.D., Associate Professor, Dept. of Biological Sciences, Louisiana State University

Elissar Andari, Ph.D., Postdoc., Cent. for Translational Social Neuroscience, Emory Univ. •

James Burkett, Ph.D., Dept. of Psychiatry, Emory Univ. School of Medicine

Catherine Barrett, Ph.D., Dept. of Psychiatry, Emory Univ. School of Medicine

Lanikea King, Ph.D., Dept. of Psychiatry, Emory University School of Medicine

5. 研究期間 西暦 2015年4月1日～2018年 3月31日

6. 研究の概要、成果及び意義（1000字）

当初計画では以下の3課題を計画した。

1. ハタネズミ受精卵取得効率の改善と、体外培養後の胚盤胞の疑妊娠ハタネズミ子宮への移植によるハタネズミ発生工学の確立、CRISPR/Cas9システムによるOXTR破壊ハタネズミの作成、および同V1aR(バソプレッシン受容体)破壊ハタネズミの作成

2. 遺伝子変換ハタネズミを用いた行動生理学的解析

3. ハタネズミ遺伝子改変法による、OXTRヒト化（及びV1aRヒト化）平原ハタネズミの作成、OXTR遺伝子KOハタネズミを対照とした、アゴニスト薬理解析によるtranslational researchへの発展応用。

<研究の概要と成果、意義>当初予定していた研究計画のうち、1.と2.については、何れも大きく成功を収め、またこの技術を生かしたハタネズミ遺伝子改変の発展的共同研究の為、米国NIHからの研究予算の一部を、下請け契約により、日本側研究分担者（西森克彦）が受領する事も決まるなど、本「脳研究」でのグループ共同研究が、国際的に拡大発展する成果を得た。ハタネズミ受精卵取得効率の改善と、体外培養後の胚盤胞の疑妊娠ハタネズミ子宮への移植によるハタネズミ発生工学は確立され、論文(Horie, K., et al., (2015) *B.B.R.C.* 463(4), 907-911. にて発表した。この技術をCRISPR/Cas9システムと組み合わせ、

OXTR (oxytocin受容体) 遺伝子とV1aR(バソプレッシン1a型受容体)遺伝子を破壊した平原ハタネズミの作成を試み、作製に成功した。さらに、得られたoxytocin受容体遺伝子KO平原ハタネズミを用いた、行動生理学的解析、特に自閉症様行動の発生可否につき解析を行い、これまでに、ヒト自閉症 (ASD) で見られる症状の中でも中核症状と見なされている社会記憶、固執行動・強迫性行動、共感性行動の低下・障害を確認することに成功し、高度に社会的なハタネズミのASD研究推進における可能性を示すことに成功した。

3 . の計画の「ハタネズミ遺伝子改変法による、OXTRヒト化 (及びV1aRヒト化) 平原ハタネズミの作成、OXTR遺伝子KOハタネズミを対照とした、アゴニスト薬理解析によるtranslationa researchへの発展応用。」につき、平原ハタネズミのOXTR遺伝子をヒト化した個体の作出については、飼育スペースや採卵量の限界などより、未だ達成されていない。

マウスやラットに比べハタネズミは社会性や向社会性 (母性行動、ペア形成行動、共感性行動・慰め行動) などについて、高いレベルでのこうした行動が観察されることから、社会記憶障害や共感性欠如などの中核症状を示す人ASD (Autistic Spectrum Disorders) のモデル病態動物としてマウスやラットに比べ寄り高度な解析が可能なモデル動物として期待されていたが、我々は高度な向社会行動である共感性行動が、OXTR(-/-)平原ハタネズミ雄に於いて著しく障害されることを確認することにも成功した。こうした、高度な向社会性と、ASDのモデルハタネズミで見いだされる、こうした行動の障害とその回復を指標とした新たな解析系により、新規抗自閉症薬開発の基盤整備の第一歩を達成することが出来た。

7. その他 (実施上の問題点, 特記事項等)

◎参考資料があれば、添付ください。