

内匠 透 (Toru TAKUMI)

広島大学大学院医歯薬保健学研究院 (Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences)

精神疾患の創薬は、社会的期待の大きさに比べて困難を極めているという状況である。精神疾患そのものに、客観的診断法が欠如しており、決定的な動物モデルの存在も見当たらない。精神疾患の病態理解及びそれに基づく創薬の開発に対して、現在考えられる方法論の一つは、ヒト患者のレア変異を中心として生物学的異常を同定し、その情報に基づくヒト型マウスモデルを作製し、解析を行うことである。

自閉症は小児の代表的な精神疾患であるが、精神疾患スペクトラムの一つとして考えることができる。自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorders, ASD) は近年増加傾向にあり、子どものこころの発達障害として注目される。しかしながら、日本ではこれまで主に障害者支援としての心理学的な研究が中心で、生物学的な研究はほとんど存在しなかった。米国に遅れること数年、日本でも最近ようやく自閉症の生物学的研究が注目されつつある。自閉症は脳の発達障害と考えられ、その生物学的異常としては、ヒト染色体 15q11-13 重複が細胞遺伝的異常としてもっとも多いものとして知られている。また、本領域はインプリンティングをうける領域としても知られている。

我々は、Cre-loxP 系に基づく染色体工学の手法を用いて、ヒト染色体 15q11-13 相同領域であるマウス染色体 7c の 6.3 Mb にわたる重複をもったマウスを作製することに成功した。本マウスにおける重複領域内の遺伝子の発現は、それぞれの遺伝様式に従い増加していた。また、本マウスは、行動解析の結果、父性由来重複マウスにおいてのみ、社会的相互作用の障害、常同様行動、固執的行動、超音波啼鳴の発達異常、不安等、ヒト自閉症患者でみられるような表現型を示した。さらに、本マウスがセロトニン異常を呈することを見出した。

本マウスは、自閉症様行動を示すという表現型妥当性のみならず、その生物学的異常としてヒトと同じ染色体異常を有するという構成的妥当性をも充たす自閉症モデルマウスである。本重複領域には、GABA_A受容体サブユニットやnon-coding RNAであるsno (small nucleolar) RNAのクラスターを含んでいるだけでなく、エピジェネティクスの視点からも注目される。また、本マウスは、ヒト自閉症の前向き遺伝学のための人工的ファウンダーマウスとして、また創薬のためのモデルとして今後の解析が大いに期待される場所である。