

探索研究

テーマ： 新規な自閉スペクトラム症モデルマウス

■ 背景

自閉スペクトラム症 (Autism spectrum disorder: ASD) は、自閉症スペクトラム障害とも呼ばれ、神経発達症群に分類されるひとつの診断名である。具体的には「自閉症」、「広汎性発達障害」、「アスペルガー症候群」の3つが統合されている。診断に当たっては、血液検査や画像検査などの特異的なASDの医学的検査項目は存在せず、熟練した医師が患者の心理や行動の特徴などを診て診断しているのが現状である。

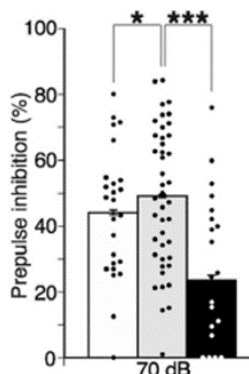
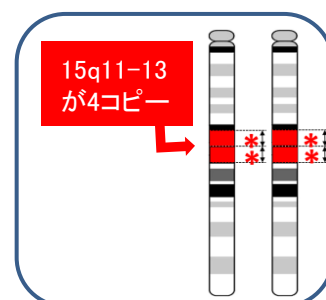
多動性・衝動性や不注意に対してはメチルフェニデート徐放剤が使われる他、非定型抗精神病薬や一部の抗てんかん薬がオフラベルで治療に用いられている。自閉症は病型が複雑であるため治療薬の開発が難航している。実験的動物モデルとしてはバルプロ酸誘発モデルやサリドマイド誘発モデルなどが報告されているが、臨床を反映したモデルとは言い難く、適切な動物モデルがないことも新薬開発が進まない理由の1つである。新薬候補品の臨床有効性を確度高く予測するため、自閉症の各タイプに応じた非臨床モデル開発が望まれている。

■ 15q11-13q染色体異常マウスの作製とフェノタイプ

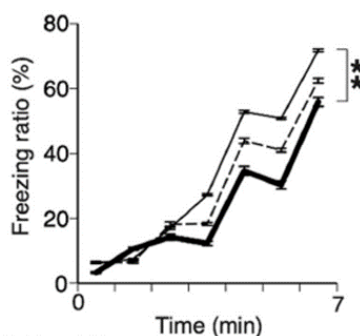
ASD患者で知られている染色体異常(染色体15番q11-13領域の重複)に着目し、それと同じ染色体異常を持つマウスを遺伝子工学的手法で作製した。

このマウスは、行動薬理面で多くのASD患者と類似したフェノタイプを示している。例えば、プレパルスインヒビションの低下や、社会性行動では最初から接触を躊躇しない等の行動を呈した。この結果は立命館大学と共同で特許出願済である(特願2023-067846)。

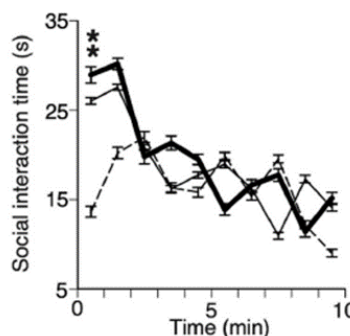
また、このマウスは心臓の電気生理学的異常を呈し、その症状はASD患者と近似していることも見出している。



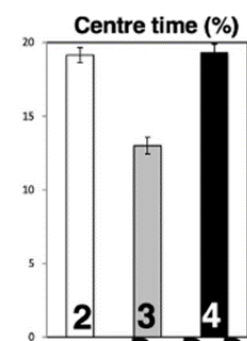
プレパルスインヒビション
白; 野生、黒; 4コピー
灰; 3コピー



恐怖条件付け
点線; 野生、太線; 4コピー
実線; 3コピー



3チャンバー社会性行動
点線; 野生、太線; 4コピー
実線; 3コピー



オープンフィールド試験
白; 野生、黒; 4コピー
灰; 3コピー

■ 製薬企業との協働

国内のASD患者数は100人に1人程度と推定されている。中でも遺伝子15q11-13q領域の重複は最も多く認められる異常である。これまでに3コピー体が報告されているが、我々が作出した4コピー体はよりヒト病態と類似したフェノタイプを呈する。従って、このマウスは15q11-13q遺伝子異常を示す患者さんの病態を反映したモデルと考えられる。本モデルマウスを用いて効果を評価したい薬剤候補をお持ちの企業・団体様に対しては、随時ご相談に応じます。