

29-6 発達障害の治療法の確立をめざすトランスレーショナルリサーチ

主任研究者：一戸紀孝 国立精神・神経医療研究センター

分担研究者：

川合伸幸 名古屋大学
郷 康広 自然科学研究機構・新分野創成センター
稲垣真澄 国立精神・神経医療研究センター
中川栄二 国立精神・神経医療研究センター
北 洋輔 国立精神・神経医療研究センター
加賀佳美 国立精神・神経医療研究センター

小枝達也 国立成育医療研究センター
小池敏英 東京学芸大学
山下裕史朗 久留米大学
功刀 浩 国立精神・神経医療研究センター
神尾陽子 国立精神・神経医療研究センター
高橋秀俊 国立精神・神経医療研究センター
山末英典 浜松医科大学

1. 当年度の研究成果：

モデル動物グループは、ホームケージにいる状態でストレスなくマーモセットの唾液を採取することによって、唾液中の cortisol を安定して測定できる方法を得ることに成功した。その結果コントロール群の唾液中 cortisol 値に日内変動があることが明らかになった。それに対して、モデル動物には有意な日内変動はみられなかった。

マーモセットが、不公平忌避を示すかを実験的に検討した。その結果、公平な報酬の時はコントロール群・モデル動物群ともに 90%以上の課題成遂行率を示した。それに対して、不公平な報酬の時では、コントロール群は、不公平忌避を示し、モデル動物群は不公平忌避を示さないことが明らかになり、胎生期バルプロ酸曝露は、個体の社会性に大きな影響を与えることが示された (Yasue et al., 2018)。

ASD モデル動物と正常動物の遺伝子の違いを調べた結果、遺伝子発現に差が認められた。その遺伝子には、前交連形成に関わる遺伝子が含まれていた。これを受けて前交連のサイズを DTI を用いて検討し、その結果、モデル動物でコントロール動物に対して前交連が小さくなっているという知見を得た。これは前交連のサイズが ASD の早期診断に有用である可能性を示した (Mimura et al., 2019)。

臨床グループの成果としては、外来診察場面において短時間計測した ADHD 児の身体活動量は、年少児ほど定型発達児よりも増大しており、年齢を追って群間差が縮小したことから、身体活動量を用いた多動性の診断メニュー作成においては適用年齢の設定と、年齢を考慮した基準値の策定が重要であることが示された。発達障害においては、睡眠時を含む脳波検査を可能な限り行い、入眠時脳波異常を伴う場合は、抗てんかん薬による薬物治療を行うことで睡眠の質が向上し昼間の精神症状や行動異常の改善が期待できる。

特に、ASD 併存症状を認める場合や抗精神病薬による症状の改善を認めなかったケースでは、脳波異常の有無を参考にして抗てんかん薬の追加投与を検討することで、脳波異常の改善とともに併存症状の改善を期待できる。この点は、動物モデル班の研究に有用と思われる。

これらの初見の情報交換を元にマーモセットモデルで類似の指標を用いた前臨床テストのトランスレーショナルリサーチ

を展開した。

2. 次年度の研究計画と期待される研究成果：

我々の開発した VPA 母体投与マーモセット自閉症モデルの TD 個体との違いをさらに深める。とりわけ、行動レベルにおいて、ヒト VPA 母体投与自閉症児との類似性を調べる。また、皮質脳波記録法 (ECoG) を用いて、全皮質網羅的に社会行動に伴う ECoG 活動性と、ECoG による機能的結合における自閉症モデルマーモセットと TD 個体との違いを調べ、これまでヒトの fMRI などの研究と比較する。二光子顕微鏡による錐体細胞の樹状突起スパインの経時的変動、その前シナプス構造である長距離・短距離結合のダイナミクスを観察する。スライスパッチクランプで LTD 刺激条件で異常になっているシナプスの可塑性特性を正常化させる薬物を探り、創薬への道をつける。ヒト自閉症と共通のバイオマーカーをさらに深める。自閉症モデルマーモセットにおいて、ヒトで 3 歳にあたる 3ヶ月令の個体で、ヒトの臍帯血が移植可能かどうかの dish におけるテストを開始し可能であれば、自閉症モデルマーモセットに移植する。

3. 行政施策への貢献度：霊長類を用いた創薬等への道を開き、新たな行政的な科学的投資対象を具体化した。

創薬のシーズなど、いろいろな応用への道をひらいたと言って良い。

4. 研究発表：

Yasue M, Nakagami A, Nakagaki K, Ichinohe N, Kawai N. Inequity aversion is observed in common marmosets but not in marmoset models of autism induced by prenatal exposure to valproic acid. *Behav Brain Res.* 343:36-40, 2018

Benner S, Aoki Y, Watanabe T, Endo N, Abe O, Kuroda M, Kuwabara H, Kawakubo Y, Takao H, Kunimatsu A, Kasai K, Bito H, Kakeyama M, Yamasue H. Neurochemical evidence for differential effects of acute and repeated oxytocin administration. *Molecular Psychiatry*, 2018

Kushima I, Inagaki M (69th author), et al. Comparative analyses of copy number variation in autism spectrum disorder and schizophrenia reveal etiological overlap and biological insights. *Cell Reports*. 24(11):2838-56, 2018