

生物系

自閉症ヒト型モデルマウスの開発

広島大学大学院医歯薬学総合研究科 教授 **内匠 透**



研究の背景

ヒトの精神機能の分子的理解は未開拓な状況です。疾患モデル動物の開発はその分子病態解明に必須ですが、精神行動異常の場合、その客観的診断法や定量的アッセイ法の欠如のために、ヒトと同じ症状を示すという表現型妥当性を示すマウスは散発的に見られますが、疾患の生物学的根拠に基づく構成的妥当性や治療的根拠をみたくモデルマウスは存在しません。また、ヒトのゲノムにはコピー数多型(copy number variations, CNV)が存在し、ヒトの多様性のみならず病気との関連の上で最近特に注目されています。

自閉症は、ヒト精神行動異常をきたす病気で、脳の発達障害の一つと考えられています。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ます。また、本領域はゲノム刷込み領域としてもよく知られた領域です。

研究の成果

我々は、最新の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7番の非常に長い領域にわたる重複をもったマウスを作製することに世界で初めて成功しました(図1)。本父性由来重複マウスにおいて、社会的相互作用の障害、常同様な固執的行動、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症状を示します。

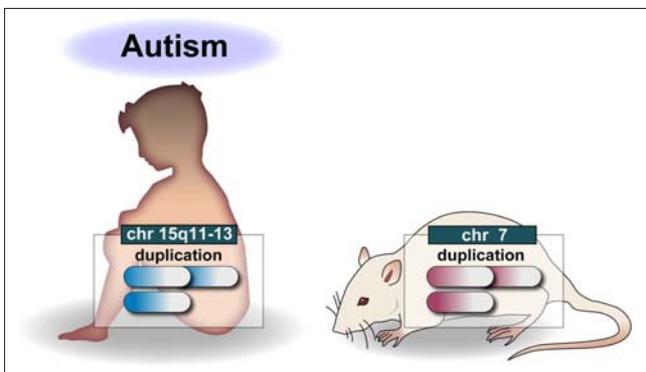


図1 ヒト型モデルマウスの作製:ヒト染色体15q11-13と相同領域であるマウス染色体7で重複を作製する。

今後の展望

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ヒト型モデルマウスであり、またコピー数多型の疾患モデルマウスでもあります。本重複領域には、GABAA受容体群や非コードRNAであるsno (small nucleolar) RNA群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ます。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、今後の解析が期待されます。

なお、本研究成果は米科学誌Cellに掲載され、その表紙を飾りました(図2)。表紙の絵は、広島在住の絵師船田奇岑さんに描いていただいたものがそのまま採用されました。また、英科学誌NatureのJournal Club (Nature 461: 451, 2009)でも紹介され世界的に注目されています。

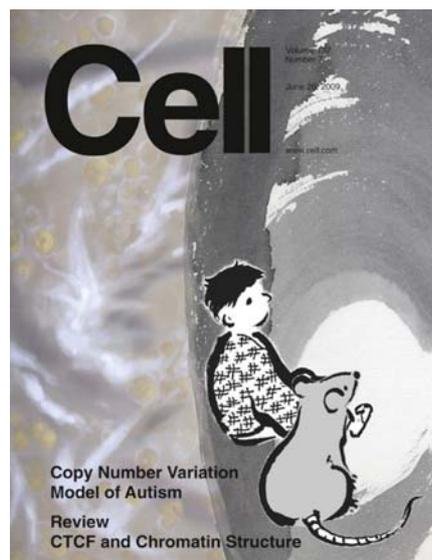


図2 論文が掲載されたCellの表紙

関連する
科研費

平成17年度 特定領域研究「ゲノム工学を用いて作製した自閉症マウスの解析による精神機能の分子基盤研究」
 平成18-19年度 特定領域研究「ゲノム工学を用いて作製した自閉症マウスの解析による精神機能の分子基盤研究」
 平成20-21年度 特定領域研究「ゲノム工学を用いて作製した自閉症マウスの解析による精神機能の分子基盤研究」