

シナプス膜移行異常モデルを用いた新規自閉症治療標的の検討

研究代表者：松崎秀夫（子どものこころの発達研究センター・教授）

共同研究者：子どものこころの発達研究センター・助教・謝敏珏/岩田圭子、
医学部・教授・深澤有吾、横浜市立大学医学部・教授・高橋琢哉、
前橋工科大学工学部・准教授・石川保幸

概 要
我々は N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein (NSF) の機能異常が自閉症の病態に関わる可能性をつきとめ、独自に開発した NSF ヘテロノックアウトマウスに自閉症様行動異常が現れることを発見した。本研究では、近年報告された AMPA 型グルタミン酸受容体 (AMPA-R) のシナプス膜移行を促す化合物 edonergic maleate と運動負荷を NSF ヘテロノックアウトマウスに与え、マウスに現れる自閉症様の表現型が修復できるか否かを検証した。しかし、NSF ヘテロノックアウトマウスの海馬では細胞膜上の AMPA-R 発現に野生型と有意差がないと判明し、その後に皮質でも同じ傾向が確認された。そのため、edonergic maleate の投与実験は見送られた。次年度は、serotonin transporter (SERT) の脳内細胞膜移行に焦点をあて、運動負荷がマウスの表現型を修復するかについて検討する。
関連キーワード
NSF、AMPA 型グルタミン酸受容体、自閉症、edonergic maleate、SERT

研究の背景および目的

我々は N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein (NSF) の機能異常が自閉症の病態に関わる可能性をつきとめ、独自に開発した NSF ヘテロノックアウトマウスに自閉症様行動異常が現れることを発見した。本研究では、近年報告された AMPA 型グルタミン酸受容体 (AMPA-R) のシナプス膜移行を促す化合物 edonergic maleate と運

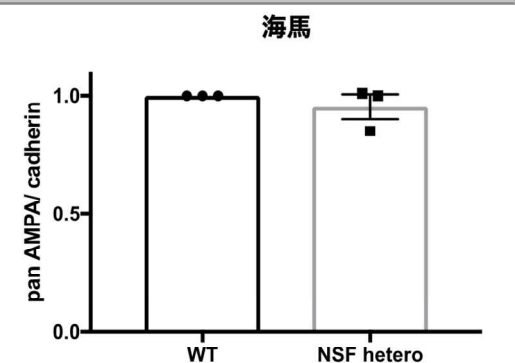
動負荷を NSF ヘテロノックアウトマウスに与え、マウスに現れる自閉症様の表現型が修復できるか否かを検証する。

本研究で検証する「自閉症のシナプス膜移行異常」仮説は、従来の自閉症の仮説を統一して説明できる利点があり、得られる知見は将来の自閉症の治療手段開発に役立つ可能性がある。

研究の内容および成果

NSF ヘテロノックアウトマウスに edonergic maleate の投与実験を開始する前の確認として、横浜市立大学医学部・高橋研究室と共同で、マウス脳内の AMPA-R 発現を再検討した。その結果、NSF ヘテロノックアウトマウスの海馬では野生型に比して細胞膜上の AMPA-R 発現に有意差がない (図 1) と判明し、その後に皮質でも同じ傾向が確認された (図 2)。そのため、edonergic maleate の投与実験は残念ながら見送られた。

次年度は、脳内 serotonin transporter (SERT) の細胞膜移行に焦点をあて、運動負荷がマウスの表現型を修復するかについて検討する。



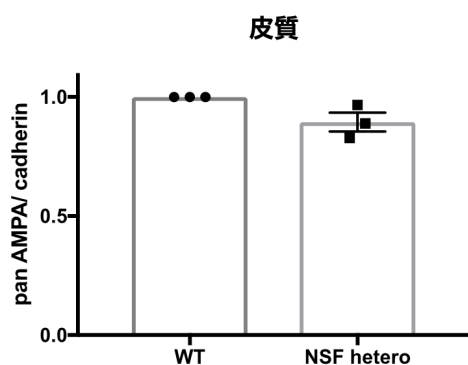


図1. マウス海馬での AMPA-R 発現(N=3) 図2. マウス皮質での AMPA-R 発現(N=3)

**本助成による主な発表論文等、特記事項および
競争的資金・研究助成への申請・獲得状況**

「主な発表論文等」

なし

「特記事項」

なし

「競争的資金・研究助成への申請・獲得状況」

- 科学研究費基盤研究 B (R1~R3) 1340 万円
- 先進医薬研究振興財団・精神薬療分野 一般研究助成(R1) : 100 万円