

【背景】

自閉スペクトラム症は持続する相互的な社会的コミュニケーションや对人的相互反応の障害および限定された反復的な行動を特徴とする神経発達障害である。一方で、自閉症スペクトラム症の患者は多くの併存症を有しており、特に不安は最も頻度の高い症状の1つである。大脳辺縁系の神経核である扁桃体は不安行動や社会性行動などを司っており、自閉症患者において構造的・機能的な変化が報告されていることから、自閉症患者に併存する不安行動への関与が考えられている。しかしながら、自閉症に伴う不安行動の発症メカニズムに関してはほとんど明らかになっていない。

ミクログリアは中枢神経系における主要な免疫細胞であるが、最近では様々な神経疾患との関連が示唆されている。ミクログリアは胎児期から生後早期にかけて脳内での数が増大し、神経新生やシナプスの成熟のような神経発達過程において重要な働きをしている。実際に、一部の自閉スペクトラム症の患者においてミクログリアの異常が報告されている。

本研究では、遺伝子異常を有する自閉スペクトラム症の患者において最も頻度が高く観察されるヒト染色体 15q11-q13 重複を模倣したモデルマウスを用いて、不安行動に対する扁桃体ミクログリアの関与を検討した。

【方法】

ヒト染色体 15q11-q13 に相当するマウス染色体領域の父性重複(*patDp/+*)を有する雄性マウスを用いて実験を行った。同腹の野生型マウスを対照として用いた。ミクログリアの活性化マーカーである *Iba1* に対する免疫染色を生後 7 日及び 37-40 日の扁桃体において行った。不安行動の指標として、生後 6 日から 21 日においては、母親から分離した際の仔マウスの超音波発声(*ultrasonic vocalization; USV*)を測定し、生後 35-38 日においてはオープンフィールドテストにおける中心域滞在時間を測定した。さらに、妊娠後期(妊娠 17 日)から生後 21 日にかけてミクログリア活性の調節作用をもつミノサイクリンを授乳中の母親マウスへ経口投与し、扁桃体ミクログリア及び不安行動に対する影響を調べた。

【結果】

生後 7 日の *patDp/+*マウスの扁桃体基底外側核で *Iba1* の発現が低下していたが、ミクログリアの数には変化が見られなかった。扁桃体中心核では *Iba1* 発現、ミクログリア数共に変化は見られなかった。扁桃体基底外側核における *Iba1* の発現低下はミノサイクリン投与によって対照と同程度に回復した。*patDp/+*マウスは USV の発声回数が生後 10 日より有意に多く、野生型マウスでは生後 14-17 日で USV が見られなくなるのに対し、生後 21 日まで発声が認められた。ミノサイクリン投与は *patDp/+*マウスにおける USV の増加に影響しなかった。オープンフィールド内の中心域滞在時間は、*patDp/+*マウスにおいて有意に減少していた。ミノサイクリン投与は、*patDp/+*マウスにおける中心域滞在時間の減少を有意に回復した。しかしながら、*patDp/+*マウスにおいて、生後 37-40 日における扁桃体ミクログリアの細胞数と *Iba1* 発現は共に差が見られず、ミノサイクリン投与によっても変化はみられなかった。

【考察】

*patDp/+*マウスにおいて、周産期におけるミノサイクリン投与は、生後7日の扁桃体基底外側核における *Iba1* の発現低下を回復、生後35–38日の不安行動を減少させたこと及び生後37–40日では扁桃体基底外側核における *Iba1* 発現に変化は見られなかったことから、*patDp/+*マウスの幼若期における扁桃体基底外側核のミクログリアの変化が、特に若齢期の不安行動発現に重要である可能性が示唆された。一方で、周産期ミノサイクリン投与は、USV に影響を与えなかったことから、扁桃体基底外側核のミクログリアの変化は幼弱期の不安行動には関与が少ないのかもしれない。

*patDp/+*マウスでは幼若期の扁桃体基底外側核においてミクログリアの変化が見られたが、自閉スペクトラム症の患者においては様々な脳領域でミクログリアの活性化が報告されている。また、背景の異なる自閉スペクトラム症マウスモデルにおいて、ミクログリアの活性化がモデルにより異なることが報告されている。すなわち、自閉スペクトラム症におけるミクログリアの異常は脳領域や発達時期、病因により異なると考えられる。

以上より、ヒト染色体15q11-q13に相当するマウス染色体領域の父性重複(*patDp/+*)を有する自閉症モデルマウスにおいては、幼若期における扁桃体外側基底核のミクログリアが不安行動に関与している可能性が示唆された。この結果は、現在有効な治療法が見いだされていない自閉スペクトラム症患者に対する早期治療介入を考慮する上で、有用な基礎情報を提供していると考えられる。