



東北大学



RIKEN

Since 1917

2016年11月18日

報道機関各位

東北大学大学院医学系研究科
理化学研究所

世界初：一遺伝子変異の遺伝的リスクと父の加齢との関係性を説明

～ 発達障害を理解するための遺伝子-環境因子相互作用の可能性について ～

【研究の概要】

自閉症スペクトラム障害や注意欠陥・多動性障害等の発達障害では、その症状が多様であることから多数の遺伝子および遺伝子-環境相互作用が絡み合う複雑な病因が想定されています。しかし、現時点ではその詳しいメカニズムについては明らかにされていません。

東北大学大学院医学系研究科の大隅 典子（おおすみ のりこ）教授、吉崎 嘉一（よしざき かいち）助教らは、遺伝子の発現を制御する因子 *Pax6*^{注1}の変異がリスク要因となり、父親の加齢が子孫の行動に影響を及ぼすことを明らかにしました。父親の高齢化の子孫に対する影響を明らかにするため、若齢（3ヶ月齢）あるいは高齢（12ヶ月齢）の父親マウスから生まれた *Pax6* 変異マウスを用いて網羅的行動解析を実施しました。その結果、若齢の父親マウスから生まれた *Pax6* 変異マウスが母子分離コミュニケーションの異常を示した一方で、高齢の父親マウスから生まれた *Pax6* 変異マウスは多動傾向を示すことを見出しました。以上より、同一の遺伝子変異をもつマウスでも、父親の年齢により多様な表現の行動異常を示すこと、つまり、遺伝的なリスクの次世代への伝わり方が父の加齢によって異なることを世界で初めて示しました。

本研究成果は、米国東部時間の2016年11月17日（日本時間11月18日）にPLOS ONEの電子版に掲載されました。本研究は、理化学研究所バイオリソースセンターの若菜 茂晴（わか な しげはる）チームリーダー、古瀬 民生（ふるせ たみお）開発研究員、イタリア科学技術研究所のValter Tucci教授らとの共同研究であり、文部科学省科学研究補助金の支援を受けて行われました。

【研究のポイント】

- ・ 転写因子 *Pax6* は自閉症スペクトラム障害との関連が示唆されている。
Pax6 変異マウスの行動異常は、父親が若齢か高齢かによって異なることが明らかになった。
- ・ 遺伝的なリスクの次世代への伝わり方が父の加齢によって異なることを世界で初めて示した。

【研究の背景】

近年、自閉症スペクトラム障害や注意欠陥・多動性障害等の発達障害が増加していることが報告されており、早期の病態基盤の解明と治療法の確立が求められています。現在までに、その病態基盤は十分に明らかにされていませんが、神経発生やシナプス形成等に関わる遺伝子等、800個以上の遺伝子が関係すると考えられています。一方、環境要因の関与もあり、例えば、母親が周産期に感染した場合や、高齢あるいは肥満の父親から生まれた子どもに自閉症スペクトラム障害や注意欠陥・多動性障害等の発症率が高いことが報告されています。このように、自閉症スペクトラム障害には多数の遺伝子や、遺伝子-環境相互作用が複雑に絡み合うことが想定されています。

【研究結果】

大隅教授の研究チームは、自閉症スペクトラム障害および注意欠陥・多動性障害の病態基盤における遺伝子-環境要因相互作用について検討するために、若齢（3ヶ月齢）および高齢（12ヶ月齢）の雄マウスより得られた精子をもとにして体外受精により得られた *Pax6* 変異の仔マウスを用いて網羅的行動解析を実施しました^{注2}。その結果、若齢（3ヶ月齢）の父親マウスから生まれた *Pax6* 変異マウスは、超音波発声^{注3}の低下を示しました（図1）。また、高齢の父親マウスから生まれた *Pax6* 変異マウスは、オープンフィールド試験^{注4}および尾懸垂試験^{注5}において自発運動量の増加を示しました（図2および3）。このような行動異常は、若齢の父親マウスから生まれた *Pax6* 変異マウスは観察されませんでした。また、自発運動量の増加は、飼育ケージでは観察されないことから、新規環境において初めて現れる表現系であると考えられました。若齢の父親マウスから生まれた *Pax6* 変異マウスにおいて自発運動量の増加は観察されず、高齢の父親マウスから生まれた野生型マウスにおいても自発運動量の増加は観察されないことから、*Pax6* 変異というリスク素因と父親の高齢化の影響が協調的に作用することにより、多動傾向が引き起こされたと考えられます（表1および概念図）。

【社会的意義・今後の研究】

本研究は、自閉症スペクトラム障害および注意欠陥・多動性障害の病態基盤における遺伝子-環境要因相互作用の可能性について、*Pax6* 遺伝子（リスク因子）と父親の高齢化に着目し、実験的に実証した初めての報告になります。近年、発達障害が増加していることの生物学的背景として、晩婚化および晩産化に伴う父親の高齢化の影響が指摘されています。本研究の成果は、自閉症スペクトラム障害および注意欠陥・多動性障害の複雑な病態基盤の一端の理解に大きく貢献できると思われれます。

今後は、父親の高齢化がどのようにして次世代の行動様態に影響を及ぼすのか、その分子メカニズムを解明したいと考えています。

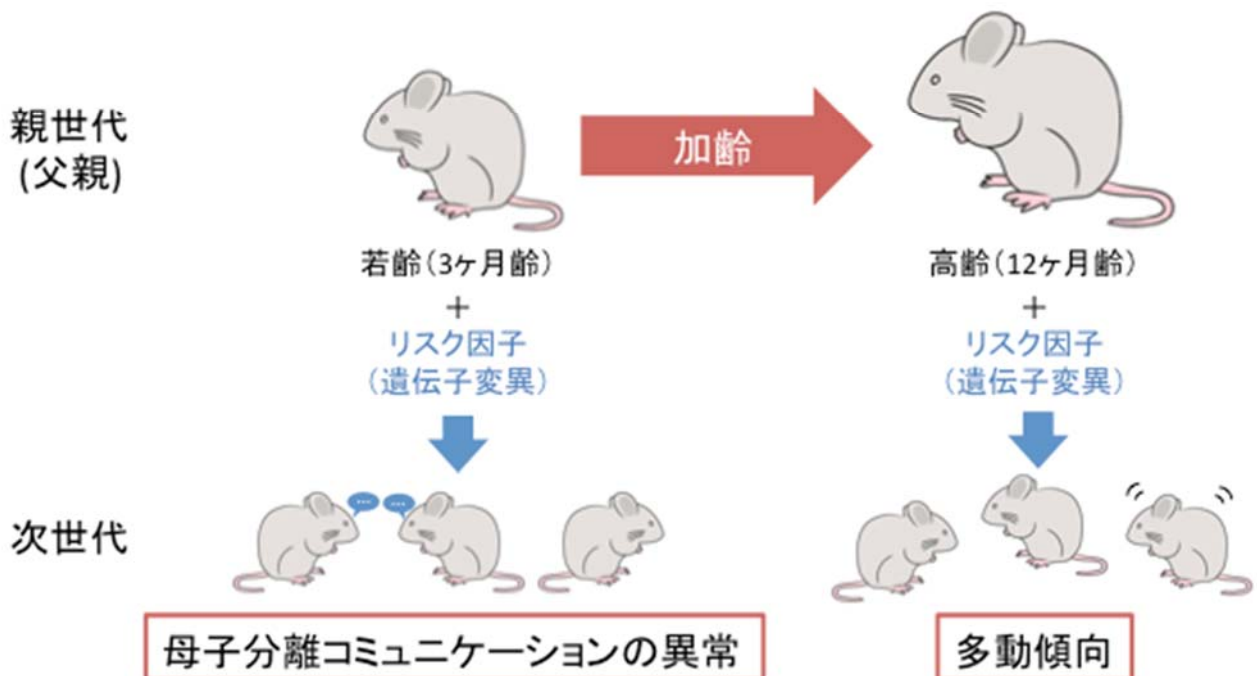
【本研究へのご支援】

本成果は、文部科学省科学研究補助金の支援により行われました。

【用語解説】

- 注1. *Pax6* : 転写制御因子であり、眼や脳の発生のマスター制御因子として知られている。幹細胞の維持や分化を制御することが報告されており、さらに自閉症スペクトラム障害との関連が示唆されている。
- 注2. 今回は、父側からの影響のうち加齢以外の要因を極力減らすために、自然交配ではなく、体外受精を行った。
- 注3. 超音波発声：ラットやマウス等の齧歯類（げっしるい）が発する、ヒトの可聴領域を超える超音波の鳴き声。特に、母マウスから離された仔マウスが発する超音波発声は、不安や体温調節との関与が示唆されており、また、母子間コミュニケーションツールとして考えられるため、自閉症スペクトラム障害のモデルマウスの判定に頻用される。本実験では母マウスから離して5分間の間のコール数を測定した。
- 注4. オープンフィールド試験：新奇環境下での自発的な活動量を測定するテスト。多動や抑うつ、不安等の評価に用いられる。
- 注5. 尾懸垂試験：尾から吊されたマウスが動かなくなる時間（無動時間）を測定するテスト。マウスの抑うつの評価や、抗うつ薬のスクリーニングに用いられる。

遺伝的なリスクの次世代への伝わり方が父の加齢によって異なる



【今回の研究成果の概念図】

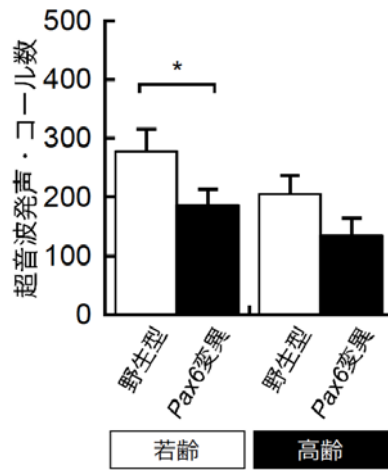


図1. 若齢の父親から生まれた *Pax6* 変異マウスにおいて超音波発声コール数が低下した。

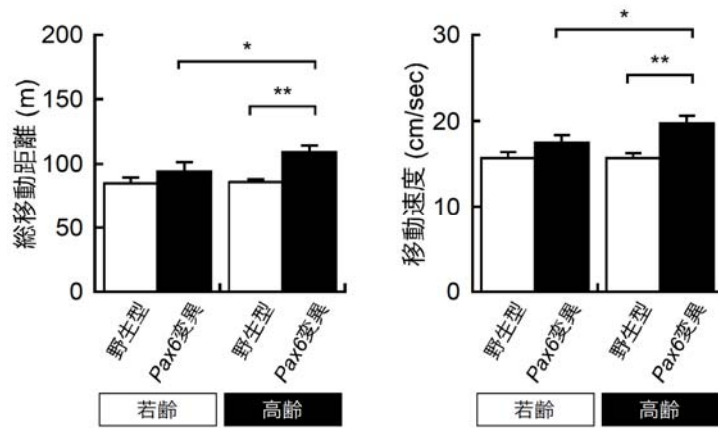


図2. 高齢の父親から生まれた *Pax6* 変異マウスにおいてオープンフィールド試験における自発運動量が増加した。(左) 自発運動量、(右) 移動速度。

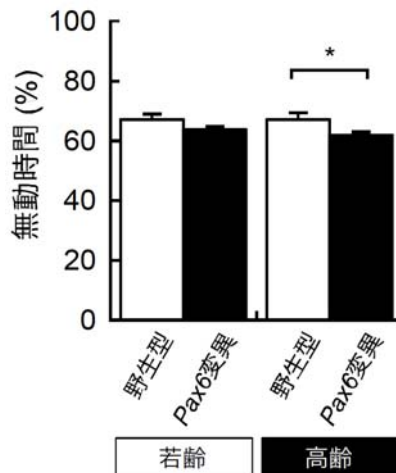


図3. 高齢の父親から生まれた *Pax6* 変異マウスにおいて尾懸垂試験における無動時間が低下した。

		若齢の父親由来		高齢の父親由来	
		野生型	<i>Pax6</i> 変異	野生型	<i>Pax6</i> 変異
超音波発声試験	コール数	-	↓*	-	-
オープンフィールド試験	総移動距離	-	-	-	↑*,#
	自発運動時間	-	-	-	-
	移動速度	-	-	-	↑*,#
明暗選択箱試験	中央部分滞在時間	-	-	↓	↓
	明箱滞在時間	-	-	↑	↑
尾懸垂試験	無動時間	-	-	-	↓*
ホームケージ活動試験	自発活動量	-	-	-	-
社会性試験	相互作用時間	-	-	-	-
恐怖条件付け試験	すくみ反応時間	-	-	-	-
プレパルス抑制試験	抑制率	-	-	-	-

* 同腹の野生型マウスと比較して有意である

若齢の父親から生まれた*Pax6*変異マウスと比較して有意である

表 1. *Pax6* 変異マウス (*Sey/+*) の表現系における父親の高齢化の影響について

【発表論文名】

題目 : Paternal aging affects behavior in *Pax6* mutant mice: a gene/environmental interaction in understanding neurodevelopmental disorders

著者名 : Kaichi Yoshizaki, Tamio Furuse, Ryuichi Kimura, Valter Tucci, Hideki Kaneda, Shigeharu Wakana, Noriko Osumi

雑誌名 : PLOS ONE

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科発生発達神経科学分野

教授 大隅 典子 (おおすみ のりこ)

電話番号 : 022-717-8201

Eメール : osumi@med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号 : 022-717-7891

ファックス : 022-717-8187

Eメール : pr-office@med.tohoku.ac.jp

理化学研究所 広報室 報道担当

電話番号 : 048-467-9272

ファックス : 048-462-4715

Eメール : ex-press@riken.jp