

発達障害研究所公開セミナー 2016  
精神神経疾患とモデルマウス

抄録集



発達障害研究所公開セミナー 2016

精神神経疾患とモデルマウス

プログラム

日 時： 平成 28 年 12 月 22 日（木曜日） 午後 1 時～午後 5 時 10 分

会 場： 愛知県心身障害者コロニー 管理棟講堂

13 : 00 開会挨拶 （所長：細川 昌則）

13 : 05 高木 豪（愛知県心身障害者コロニー 発達障害研究所 主任研究員）  
「モワット-ウィルソン症候群の de novo 変異型モデルマウスの作製とその解析」  
司会：中山 敦雄（愛知県心身障害者コロニー 発達障害研究所）

13 : 50 今吉 格（京都大学大学院 生命科学研究科 准教授）  
「海馬生後ニューロン新生の破綻と発達障害との関係について」  
司会：東 雄二郎（愛知県心身障害者コロニー 発達障害研究所）

14 : 50 休憩

15 : 05 宮川 剛（藤田保健衛生大学 総合医科学研究所 教授）  
「精神疾患理解におけるモデルマウスの有用性-  
脳内中間表現型を介した研究戦略 -」  
司会：永田 浩一（愛知県心身障害者コロニー 発達障害研究所）

16 : 05 内匠 透（理化学研究所 脳科学総合研究センター シニアチームリーダー）  
「自閉症とモデルマウス」  
司会：時田 義人（愛知県心身障害者コロニー 発達障害研究所）

17 : 05 閉会挨拶 （副所長：若松 延昭）

## モワット-ウィルソン症候群の *de novo* 変異型モデルマウスの作製とその解析

高木豪

(愛知県心身障害者コロニー 発達障害研究所 周生期学部)

症候群型の重度知的障害の一つであるモワット-ウィルソン症候群は、愛知県心身障害者コロニー中央病院の山中らが 1970 年代半ばにヒルシュスプルング病(巨大結腸症)の患者の中に知的障害と特徴的な顔貌を持つ人達がいることに気付いたことに端を発します。その後 2001 年に同コロニー発達障害研究所の遺伝学部、若松らのグループがこの症候群が転写因子をコードする SIP1(ZEB2, ZFHX1B)遺伝子のハプロ不全変異により生じることを明らかにしてきた経緯があり、“コロニー”のアイコン的な先天性疾患の一つです。

一方、我々のグループは 2000 年代初頭には既にモワット-ウィルソン症候群モデルマウスの候補である Sip1 遺伝子変異マウスを樹立していたにも関わらず、これまでモワット-ウィルソン症候群様の表現型を十分示すマウスを得ることが出来ていませんでした。今回、私は *de novo* 型の Sip1 変異マウスを作製することにより、この問題に取り組んできました。本日は、私が辿ったこの度の研究の経過についてお話しさせていただきます。今回のお話が、モデルマウスを使った仕事をされている方が将来困難に遭遇されたときのご参考の一つになることがあればと考えます。

### 略歴

平成 3 年 3 月	九州大学理学部卒業
平成 9 年 3 月	大阪大学大学院理学研究科 博士後期課程修了
平成 9 年 4 月	理化学研究所 基礎科学特別研究員
平成 10 年 10 月	同 研究員
平成 17 年 4 月	同 前任研究員
平成 23 年 4 月	愛知県心身障害者コロニー 発達障害研究所 主任研究員

## 海馬生後ニューロン新生の破綻と発達障害との関係について

今吉 格

(京都大学大学院 生命科学研究科・特定准教授)

哺乳類の脳神経系を構成するニューロンは、主として胎児発生期において産生される。しかしながら、側脳室周囲・脳室下帯や海馬・歯状回といった脳の特定の領域では神経幹細胞が残存し、生後や成体においても恒常的にニューロンを産生していることが分かってきた。新たに産生された新生ニューロンは既存の神経回路に組み込まれ、さまざまな脳機能に関与していると考えられている。また、生後脳・成体脳におけるニューロン新生の破綻は、発達障害・精神疾患・神経変性疾患など様々な脳神経疾患と関係している可能性が議論されている。本研究では、遺伝子改変マウス技術を用いて、生後脳・海馬において産生される新生ニューロンを機能阻害したモデルマウスを作出し、解析を行った。生後脳・海馬ニューロン新生阻害マウスは、多動・衝動性の亢進・集中困難や覚醒剤への感受性の上昇、社会的行動の異常など、行動異常が観察された。マウス新生児が強いストレスを受けると、生後ニューロン新生が減少するなど、ニューロン新生は環境要因の変化によって様々な影響を受けることが知られている。本セミナーでは、生後脳・成体脳におけるニューロン新生の破綻と、発達障害や愛着障害との関係について議論させて頂きたい。

### 略歴

- 2003年 3月 大阪大学 工学部 応用自然科学科 卒業
- 2008年 3月 京都大学大学院 生命科学研究科 高次生命科学専攻 (生命科学博士)
- 2007年 4月 日本学術振興会 特別研究員 (DC2)・京都大学ウイルス研究所
- 2008年 4月 日本学術振興会 特別研究員 (PD)・京都大学ウイルス研究所
- 2009年 4月 京都大学ウイルス研究所・特定研究員
- 2009年 10月 JST さきがけ研究者
- 2011年 4月 京都大学 白眉センター・「白眉研究者」(特定准教授)
- 2012年 8月 京都大学 物質-細胞統合システム拠点 (iCeMS)・連携准教授 (至現在)
- 2013年 4月 京都大学 医学研究科 メディカルイノベーションセンター  
SK プロジェクト 神経新生研究グループ・Principal Investigator (至現在)
- 2014年 2月 カルフォルニア大学サンディエゴ校 Visiting Scholar (兼任)
- 2014年 10月 JST さきがけ研究者 (至現在)
- 2016年 4月 京都大学 ウイルス研究所・連携准教授 (至現在)
- 2016年 10月 京都大学大学院 生命科学研究科・特定准教授 (至現在)

## 精神疾患理解におけるモデルマウスの有用性 -脳内中間表現型を介した研究戦略-

宮川 剛

(藤田保健衛生大学 総合医科学研究所 システム医科学研究部門、  
兼任、自然科学研究機構・生理学研究所・行動様式解析室)

演者らは知覚・運動機能や高次認知機能のテストを含む「網羅的行動テストバッテリー」を用いて 180 以上の系統の遺伝子改変マウスの行動を評価してきた。この中で、活動性や作業記憶、社会的行動などの顕著な異常を示す系統を複数同定することに成功している。これらのマウスの脳を、網羅的遺伝子・タンパク発現解析、組織学的解析、電気生理学的解析など各種の手法で調べたところ、ヒトの精神疾患患者の脳で報告されている現象と酷似した表現型が複数確認された。さらに、脳の一部の細胞が疑似的未成熟状態に留まっている現象が複数の系統で共通して生じていること、この現象は炎症や神経の過活動によって引き起こされることを発見し、これと同様な状態がヒト患者の死後脳でも見られることを明らかにした。これらの結果は、炎症や神経の興奮性等に影響をおよぼす様々な異なる遺伝的・環境的要因が、脳内で「疑似的未成熟状態」をもたらし、それが共通する行動異常を引き起こしていることを示唆している。異なる原因によって誘導される共通した脳内の現象は、他にも様々なものが存在することが想定され、今後、この種の「脳内中間表現型」を同定し、その機能を明らかにしていくことが重要であると考えられる。本講演では、遺伝子改変マウスを用いつつ、脳内中間表現型の概念を中心に据えた精神疾患の研究戦略についての議論も行う。

### 略歴

1993 年 東京大学 文学部 心理学科 卒業  
1995 年 東京大学 大学院 文科学研究科修士課程 心理学専攻 修了  
1997 年 東京大学 大学院 人文社会系研究科博士課程 心理学専攻  
1997 年 博士（心理学）（東京大学）取得  
1997 年 理化学研究所 脳科学総合研究センター 研究員  
1998 年 国立精神衛生研究所(NIMH) ポスドク研究員  
1999 年 バンダービルト大学 薬理学科 助教授（研究）  
2001 年 マサチューセッツ工科大学 ピコワー学習・記憶センター 主任研究員  
2003 年 京都大学大学院 医学研究科 先端領域融合医学研究機構 助教授  
2007 年～ 藤田保健衛生大学 総合医科学研究所 システム医科学研究部門 教授  
(兼任) 生理学研究所 行動様式解析室 客員教授

## 自閉症とモデルマウス

### 内匠 透

(理化学研究所、脳科学総合研究センター、シニアチームリーダー)

ヒトゲノム計画が終了し、ヒトが生物学研究の中心になった今日においてもなお、認知機能をはじめとする脳の高次機能、またその異常としての精神疾患の理解はまだまだ混沌とした状況にあります。このような困難な状況の中で、我々はゲノム情報を駆使して、染色体をゲノム工学的に操作し、自閉症のヒト型モデルマウスを作製しました。本マウスの解析を介して、シナプス（スパイン）、セロトニンの異常がキーワードとして見えてきました。このあたりの現況と精神疾患研究をリードする自閉症研究の動向を議論したいと思います。

### 略歴

- 平成 2年 京都大学大学院医学研究科修了
- 平成 3年 米国ホワイトヘッド生物医学研究所研究員
- 平成 6年 大阪大学医学部助手
- 平成 8年 神戸大学医学部講師
- 平成13年 大阪バイオサイエンス研究所研究室長
- 平成20年 広島大学大学院医歯薬総合研究科教授
- 平成25年 理化学研究所脳科学総合研究センターシニアチームリーダー

## 事務局

〒480-0392

春日井市神屋町713-8

愛知県心身障害者コロニー

発達障害研究所（研究企画調整科）

TEL 0568-88-0811 (内3503)

FAX 0568-88-0829

<http://www.inst-hsc.jp>