

## MINI REVIEW・第13回若手研究者育成プログラム奨励賞

自閉スペクトラム症に関連する社会性の障害の背景にある  
前頭－視床投射異常を予防するための幼若期ウィンドウ

岡村 和哉

社会性の障害は、自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder : ASD) を含む神経発達障害の重要な特徴の一つであり、患者の生活に深刻な脅威をもたらす。筆者らは以前、内側前頭前皮質 (medial prefrontal cortex : mPFC) から視床後部室傍核 (posterior paraventricular nucleus of thalamus : pPVT) への前頭－視床投射 (mPFC → pPVT) が、報酬回路のさまざまな構成要素へのシグナルを中継する脳領域であるとともに、社会的制御にも重要な役割を果たしていることを明らかにした。また、幼若期の期間における社会的孤立が成体での mPFC → pPVT ニューロンの異常を引き起こすことも報告した<sup>1)</sup>。しかし、mPFC → pPVT ニューロンが、社会的孤立に特異的に関連するのか、ASD リスク遺伝子に関連する社会性の制御にも重要な役割を果たしているのかは不明である。そこで本研究では、ASD リスク遺伝子が mPFC → pPVT ニューロンの機能障害を引き起こすかを検証し、社会性の障害の改善と予防を試みることを目的とした。

筆者らはまず、ASD モデルの一つである成体 *fragile X messenger ribonucleoprotein 1*-knock out (Fmr1-KO) マウスの社会行動中の mPFC → pPVT 神経活動をファイバーフォトメトリーにより測定した。その結果、Fmr1-KO マウスの社会的接触時に特異的に同神経活動が低下していることを発見した。筆者らはまた、光遺伝学の技術を用いて、mPFC → pPVT 投射の活性化が Fmr1-KO マウスの社会性の障害を特異的に改善させた。

次いで、ホールセルパッチクランプ法を用いて、発達期の各期間における mPFC → pPVT ニューロンの神経活動の測定を行い、その異常は幼若期から生じていることを見出した。さらに、Fmr1-KO マウス、脆弱 X 症候群ヒト患者、ASD 患者における mPFC → pPVT ニューロンのトランスクリプトーム解析を行い、Fmr1-KO マウスとヒト患者では、mPFC → pPVT ニューロンにおける Wnt-β カテニンシグナル伝達の変化が共通してみられることを発見した。これらから、幼若期に Wnt-β カテニンシ

グナル伝達を正常化するリチウムを幼若期に投与することで、mPFC → pPVT の機能障害と社会性の障害が予防できるかを検証した。その結果、幼若期のリチウムの投与が、成体における mPFC → pPVT の機能障害と社会性の障害の両方を予防することができた。興味深いことに、成人期にリチウムを投与した場合には予防効果は観察されず、mPFC → pPVT 機能障害と社会性障害には発達段階での予防ウィンドウが存在することが示唆された。

これらの知見から、ASD リスク遺伝子における社会性の制御において mPFC → pPVT 神経機能が重要であり、またヒト ASD においても重要である可能性が示唆される。本研究は、経頭蓋磁気刺激や経頭蓋直流電流刺激などの技術を用いて、前頭前野のトップダウン回路を特異的に標的とすることで、神経発達障害や精神疾患における社会的機能を改善する介入を促す可能性がある。さらに、予防的な薬物介入を行うことで、ASD 患者の重要な時期の社会性の障害を予防できる可能性がある。

## 今後の展望

本研究は米国マウントサイナイ医科大学留学中にに行った研究であり、本研究をとおして脳神経回路の制御に関するさまざまな研究技術を習得した。筆者が現在所属する和歌山県立医科大学神経精神医学講座において、習熟した技術を用いて新たに動物研究を立ち上げているところである。さらに、これまで同教室で行われているヒトを対象とした脳画像研究や死後脳研究と有機的に結合することで、精神疾患を包括的に理解することを目的とした研究環境を確立したいと考えている。

本論文の研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。また、開示すべき利益相反は存在しない。

## 文 献

- 1) Yamamuro K, Bicks LK, Leventhal MB, et al (2020) A prefrontal-paraventricular thalamus circuit requires juvenile social experience to regulate adult sociability in mice. *Nat Neurosci*, 23 : 1240-1252.