

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB	ミクログリアの異常活性化を起点とする精神神経疾患発症機構の解明				
研究テーマ (欧文) AZ	Constitutive activation of microglia caused by Lrrc33 deficiency leads to neuropsychiatric disorders.				
研究氏 代表名 者	カナ CC	姓)オカベ	名)ケイスケ	研究期間 B	2017 ~ 2018 年
	漢字 CB	岡部	圭介	報告年度 YR	2018 年
	ローマ字 CZ	Okabe	Keisuke	研究機関名	慶應義塾大学
研究代表者 CD 所属機関・職名	慶應義塾大学医学部・専任講師(形成外科学)				
概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。)	<p>自閉症スペクトラム障害 (ASD) は患者の社会生活レベルを著しく低下させ、また有病率が2%程度にも及ぶことからその社会的インパクトの大きさは計り知れないが、病態はほぼ未解明で有効な治療法はほとんど存在しない。近年、ASDをはじめ複数の精神神経疾患において、ミクログリアの機能異常がそれらの発症に関わることが示唆されているが、未だ決定的な証拠は存在しない。本研究の発端は、血管新生研究の一環で作製した新規分子 Leucine-rich repeat containing 33 (Lrrc33) の欠損マウスにおいて偶然見出した意外な表現型、すなわち、血管に異常は全く無い一方、ミクログリアが誘因なく恒常的に活性化し、同時に重篤な自閉症様症状を呈するという現象である。本マウスは生後2か月頃から社会性の低下、常同的行動パターンなど自閉症モデルマウスと類似した行動異常を呈した。組織学的解析の結果、主に海馬歯状回の未熟性、神経新生の減少などの器質的異常が認められ、行動異常の基盤となっていると考えられた。生化学的解析により Lrrc33 は Toll-like receptor (TLR) 3 と直接結合することで下流シグナルを負に制御することが示唆された。実際に Tlr3 ノックアウトマウスとの交配、TLR3 阻害薬の投与によりシグナルを抑制したところ、Lrrc33 欠損ミクログリアの異常な活性化が回復した。また、TNF シグナルの抑制によってマウス行動異常が部分的に改善することが分かった。さらに、ヒト ASD 患者ゲノムサンプルを用いた Lrrc33 遺伝子のスクリーニングによって複数の機能傷害性の一塩基変異を見出したが、同変異に相当するノックインマウスをゲノム編集によって作製したところ、ミクログリアの活性化および行動異常が一部再現されることが分かった。本結果から、自然免疫系の制御による ASD 新規治療法開発の可能性が示唆された。</p>				
キーワード FA	自然免疫	ミクログリア	自閉症		

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA									
研究機関番号 AC					シート番号									

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

Today, autism spectrum disorder (ASD) is a devastating burden on public health, yet its etiology remains unclear and no effective therapy exists. Recently, aberrant microglial activation is supposed to be related to the development of neuropsychiatric disorders including ASD. In this study, we have newly generated and analyzed Leucine-rich repeat containing 33 (Lrrc33)-null mice, expecting defect in angiogenesis. Unexpectedly, Lrrc33-null mice had no obvious vascular defect. To our surprise, however, Lrrc33-null microglia in the central nervous system were strikingly activated in steady state without any pathogen or injury. Intriguingly they developed various behavioral abnormalities, including hypokinesia, decreased social activity, reminiscent of human psychotic patients and mouse models. Histological study revealed structural abnormalities in Lrrc33-null hippocampal neurons; increased ectopic granule cells in dentate gyrus suggesting immaturity, impaired neurogenesis in subgranular layer, and decreased dendritic spines. Biochemical analysis suggested that Lrrc33 directly combined with toll-like receptor 3 and inhibited downstream signaling. Genetic and pharmacological inhibition of TNF signaling partially recovered the behavioral defects seen in Lrrc33-null mice. Further, we found multiple de novo damaging mutations in LRRC33 by screening of human ASD patient genome samples. Knock-in mutant mice corresponding to the mutations in ASD patients recapitulated abnormal microglial activation and altered behavior. Together, these data indicate that constitutive microglial activation caused neuropsychiatric disorders. In this study we have opened a new avenue for the development of new method of treatment for ASD by modulating innate immunity.