

妊娠期マウスでの免疫系活性と仔の出生・行動発達の関連性

伴野 あずさ

自閉症スペクトラム (autism spectrum disorder, ASD) は、社会的に関心の高い発達障害の一つである。自閉症スペクトラムの背景要因である脳神経系の発達形成の非定型性 (異常) (neurodevelopmental disorder) の背景にはさまざまな要因があると考えられる。その中で、妊娠期の母体における免疫活性 (maternal immune activation: MIA) が自閉症スペクトラムの発症要因として着目されている。妊娠期での免疫活性は細菌感染や肥満などで誘発される可能性が示唆されている。脳神経系の発達異常の背景となる分子メカニズムの解明には、マウスなどの動物でのモデル研究が有効である。しかしながら、これまでのマウスでの ASD モデル動物を用いた研究では、MIA を生じさせる感染や肥満などの諸要因の影響を直接的に比較した研究は乏しい。また、多くの先行研究では、仔マウスの発達評価において自閉症スペクトラムの診断基準である 3 要件 (コミュニケーション障害、社交性の欠如、反復行動) は注目されてきたが、他の非定型性、例えば、感覚の非定型性の研究は十分ではなく、特に、味覚に関連する感覚・行動異常の詳細には不明な点が多い。そこで、マウスを対象として、1) 母体の炎症条件により仔の出生発達に違いが生じるのかどうか、2) MIA は上記の 3 要件以外の行動特性や味覚関連行動へと影響するのかどうかを検討した。

妊娠中の C57/BL6J 系統の雌マウスを対照 (Control) 群、リポポリサッカライド (LPS) 投与群、高脂肪食 (HFD) 群、高齢 (aged) 群、高齢×高脂肪食 (HFD-aged) 群の 5 群に分けた。Control 群、LPS 投与群、HFD 群からは仔マウスを得た。仔マウスについて、オープンフィールドテスト、ビー玉埋没テスト、3 室社交性テスト、味覚性新奇恐怖 (taste neophobia) テスト、finickiness テストをこの順番で行った。それぞれのテストは、活動量と不安傾向、反復行動、社交性欠如、味覚新奇恐怖の程度、食のこだわりの強さ (偏食性) と味覚への気難しさ (苦味への不寛容性) の評価を目的とした。オープンフィールドテストでは、高脂肪食群のみ移動距離が有意に短く、不安傾向は全群間に有意差は認められなかった。ビー玉埋没テストでは全群間に有意差は見られなかった。3 室社交性テストは高脂肪食群のみ他個体との接触が有意に少なかった。Taste neophobia テストでは LPS 群は他群よりも新奇味溶液の摂取量が少ない傾向がみられた。さらに、高脂肪食群は新奇味溶液の反復呈示による摂取量の増加 (attenuation of neophobia) が他群よりも小さい傾向を示した。Finickiness テストでは、LPS 群での苦味溶液の苦味濃度が高まるにつれて摂取量は実験期間を通して他群よりも少ない傾向を示した。

実験の結果から、LPS 群は自閉症診断の 3 要件には特異的な非定型性は認められなかったが、味覚性新奇恐怖の増大と感覚過敏の特性を持つ可能性が示唆された。高脂肪食群は活動量の低下、社交性の欠如、認知の硬直性などの特性を持つ可能性が考えられる。以上より、1) 母体の炎症条件や炎症の原因の相違によって、仔マウスで表出される ASD 様特性の強さや特徴が異なること、2) MIA は 3 要件以外の ASD 様特性にも影響を与える可能性が示された。一方で、本研究では、高脂肪食群の結果において出産時期の相違が仔マウスの発達に影響した可能性を排除できなかった。また、taste neophobia テストや finickiness テストなどの感覚過敏や嫌悪性味覚への不寛容性を定量化する方法論には改善の余地がある。今後の研究では、全群の出産時期の相違からの影響を最小化しながら母体炎症の条件間の比較を行うことや、感覚過敏や偏食性・味への不寛容性をより良く検出できる評価法の開発が望まれる。(行動生理学)