

## 2021 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	<b>細胞種特異的な胎児性アルコールスペクトラム障害発症機序の解明</b>
キーワード	①FASD ② マウスモデル ③ 行動実験

### 研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	オキガワ サユミ 沖川 沙佑美
配付時の所属先・職位等 (令和3年4月1日現在)	藤田医科大学 精神・神経病態解明センター 助教
現在の所属先・職位等 (令和4年7月1日現在)	京都大学 医生物学研究所 がん・幹細胞シグナル分野 助教
プロフィール	愛知県出身。 名古屋大学理学部卒業、理学研究科生命理学専攻修了。 その後、民間企業に就職し臨床開発業務に携わった。もう一度基礎研究をしたいという強い思いから、名古屋大学創薬科学研究科に入学、2020年博士号を取得した(創薬科学博士)。その後、藤田医科大学 精神・神経病態解明センターにて勤務。

### 1. 研究の概要

妊娠中の母親のアルコール摂取は、胎児の発育障害や脳障害などの胎児性アルコールスペクトラム障害 (fetal alcohol spectrum disorder ; FASD) を引き起こす。特に中枢神経系は、学習障害、認知・行動障害など恒久的な障害を負う。アルコールが胎児脳へ与える影響は長年指摘されているものの、FASD の発症機序は未だ不明であり、治療法も確立されていない。本研究は、アルコールがヒト胎児脳にどのような影響を与え、脳障害・行動障害を生み出すのかを、FASD モデルマウスを作製し、細胞種レベルで明らかにする。本研究の達成により FASD の発症機序を明らかにし、新たな治療戦略提示の一助を担うとともに、発達障害の新規研究法の開拓に繋げる。

### 2. 研究の動機、目的

妊娠中の母親の飲酒は、胎児の発育障害、顔面奇形、脳障害など引き起こし、認知あるいは行動、情動に関連した障害を生じる。これらは胎児性アルコールスペクトラム障害 (fetal alcohol spectrum disorder ; FASD) と総称され、胎児期以降も障害が続き、母子ともに長期にわたり苦痛を伴う。近年、女性の飲酒率は増加傾向にあるため、FASD 発症率増加が懸念されており、社会的にも問題視されている。FASD に対する治療法開発は喫緊の課題であるにも関わらず、治療法は未だ確立されていない。また、FASD の症状は注意欠陥・多動性障害(ADHD) と類似しており、近年 ADHD 薬を投与する臨床研究が実施されたが、治療効果は得られていない。つまり FASD と ADHD とでは、発症メカニズムが異なる可能性があること、根本的発症

メカニズムを解明するには、機能障害の根底にある詳細な機序を明らかにする必要がある。

これまでに、齧歯類を用いた MRI の研究より [O' Leary-Moore et al., 2011]、アルコールが影響を与える脳領域は特定されつつある。しかしながら、技術的なアプローチの難しさから、細胞種レベルでの解析はこれまで実施されず、領野・皮質層レベルでの解析あるいは、細胞をランダムに選んだ解析に留まっていた。加えて、アルコール摂取量と脳障害の関連性には未だ不明点が多く、妊娠中の飲酒予防の妨げとなっている。

本研究では、「妊娠中のアルコール摂取はヒト胎児期脳のどの細胞種に影響を与え、成体期にまで至る脳障害をどのように生み出すのか」を目的とする。

### 3. 研究の結果

これまで、あらゆるエタノールの暴露量の検討がされ、モデルマウスが作製されてきたが、実際、母体から胎仔にどれくらいアルコールが移行しているかを詳細にモニタリングし、マウス胎仔脳障害を解析した研究はない。

本研究では、妊娠マウスにエタノールを経口投与し、胎仔にアルコールを暴露させ FASD モデルマウスを作製した。この際母体エタノール血中濃度に加え、胎仔血中および胎仔脳のエタノール濃度をモニタリングすることで、母体から胎児へのアルコール移行量を正確に評価した。加えて、ヒト FASD ガイドラインの診断基準に則り、作製したモデルマウスは行動実験による評価を実施した。

Social、Cognitive、Affective behavior という 3 つの評価指標より、各種行動実験を実施し評価した。結果、高用量あるいは低用量エタノール群とは異なる表現型を示し、雌雄では異なる表現型を示すことが示唆された。ヒト FASD の症状、行動レベルを模倣したモデルマウスの作製に成功したと同時に、本研究では、アルコール暴露量と表現型の相関関係が示唆された。

なお、本研究の成果の詳細は、論文にて発表予定である。

### 4. 研究者としてのこれからの展望

本研究により、正確な評価を実施できる FASD モデルマウスの作製に成功した。今後は、アルコールがヒト胎児脳にどのような影響を与え、FASD モデルマウスに見られる脳障害・行動障害を生み出すのかを細胞種レベルで明らかにする。

1800 年代よりアルコールが及ぼす胎児への影響は問題視され、多くの研究がなされてきた [Petrelli et al., 2018]。それにもかかわらず、技術的な問題点により、細胞の解像度によって厳密に分離・解析した研究はこれまでに実施されていない。従来の領野レベルでの解析、興奮性と抑制性神経細胞あるいは、神経細胞とグリア細胞のみを分類した解析では、FASD 発症の詳細な機序を解明するに至っていない。細胞種レベルの解析を今後実施することにより、FASD 発症の詳細なメカニズムを解析する。

### 5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

本研究内容にご支援いただきました日本私立学校振興・共済事業団の関係者の皆様、また奨励金をご寄付いただきました皆様に、心よりお礼申し上げます。

作製に成功した FASD モデルマウスをもとに、さらなる解析を進めることで、FASD 発症機序の解明、脳機能障害の根底にある詳細なメカニズムを明らかにできると考えております。FASD

の実態は不明点が多く、未だ有効な治療法も確立されておられません。それだけでなく、このことはFASDの認知度の低さに繋がり、予防の障害となっております。本研究の達成によりFASDの発症機序を明らかにし、新たな治療戦略提示の一助を担うとともに、発達障害の新規研究法の開拓に繋がりたいと考えております。

引き続きご支援のほど、何卒よろしくお願い致します。