

神経ステロイドallopregnanoloneの生合成阻害によって生じる自閉症スペクトラム様症状とその応用



和漢医薬学総合研究所
助教 藤原 博典

研究分野

Research area

神経精神薬理学・伝統医薬学

研究のキーワード > ASDモデル, 発達障害の予防, 治療法開発

研究内容

Research content

自閉症スペクトラム(ASD)の患者数が急激に増加している。ASDの特徴的症状には「社会性の障害」や「反復的な行動の増加」があり、ASD患者の約8割は男性とされる。本疾患はGABA神経機能の障害が病因として示唆されているが、未だ発症機序は不明で、有効な治療薬や科学的根拠のある診断基準がないのが現状である。当研究室ではGABA_A受容体機能促進性の神経活性ステロイドallopregnanolone(ALLO)の脳内レベルの低下がASD様行動障害の発現に関連する事を見出し、ASDの病因およびASD改善薬としての可能性を研究している。

研究のポイント

Research point

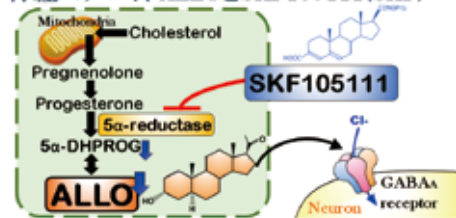
- ・ 雄性マウスにALLO生合成酵素である5 α -リダクターゼの阻害薬であるSKF105111(SKF)を腹腔内投与すると、脳内のALLO量が顕著に減少すると共に、社会性低下や繰り返し身纏い行動の明らかな増加が誘発される。
 - ・ SKF投与マウスにALLOを腹腔内投与することにより、異常行動及び脳内ALLO量が有意に改善する。
 - ・ 雌性マウスは、SKFを投与しても異常行動及び脳内ALLO量低下のいずれも誘発されない。
- (Ebihara et al. 2017 Behav Brain Res. 334: 6-15.)

産学連携への取組、期待

- ・ SKF投与による異常行動誘発には雌雄差があり、実際のASDの臨床症状を反映している。また、SKFによる異常行動誘発及び脳内ALLO低下は一過性であるため、医薬品のスクリーニング等に用いるASDの可逆的なモデル動物として用いることができる。
- ・ 今後はsiRNAを用いて5 α -リダクターゼをノックダウンし、恒常的に脳内ALLO量が低下しているモデル動物の作成を検討している。
- ・ 本研究が遂行され、ASD発症に対するALLOの役割が解明できれば、血中ALLOをバイオマーカーとしたASDの診断キット開発などに応用が可能となる。

研究REPORT

神経ステロイドALLOとSKF105111(SKF)



雌性マウス	SKF	SKF+ALLO	SKF+MPEI	雄性マウス	SKF
社会性行動	↓	↑	↑	社会性行動	→
常同行動	↑	↓	↓	常同行動	→
不安行動	→	→	→	不安行動	→
嗅覚機能	→	N.T.	N.T.	嗅覚機能	N.T.
記憶能力	→	N.T.	N.T.	記憶能力	N.T.
脳内ALLO量	↓	↑	→	脳内ALLO量	→

N.T.* Non-Tested

