

《女性研究者等研究支援成果報告 概要・要旨》

＜課題名＞

社会性行動障害におけるカルノシンの効果検証

＜代表者所属・職名・氏名＞

子どものこころの発達研究センター 特任准教授 辻 知陽

＜研究成果要旨＞

イミダゾールジペプチド(カルノシン及びアンセリン)は、食肉中に豊富に含まれる  $\beta$  アラニンと L-ヒスチジンが結合したジペプチドである。動物の筋肉や脳内に豊富に含まれており、抗酸化作用を有することが明らかになっている。このイミダゾールジペプチドは、脳にも豊富に存在しており、その脳内作用としては、 $\beta$  アミロイドの細胞毒性の抑制効果、抗うつ効果海馬歯状回の LTP 増強効果などが報告されているが、これらの機能は、抗酸化作用や抗緩衝作用ではすべて説明することはできず、カルノシンの脳内作用機序については今後の研究すべき課題として残っている。一方、自閉スペクトラム症へのカルノシンの関与について数報論文があり、カルノシンの経口投与で自閉スペクトラム症の社会性障害の改善が認められたこと、自閉スペクトラム症の人々の尿中および血漿中カルノシンが低下していることが報告されている。現在、自閉スペクトラム症は、人口あたり1%の割合でみられ、彼らの生活上の最大の障壁は、社会性の障害である。この障害を改善させることは、本人やその周りの社会にとって非常に有益である。しかし、その社会性障害を改善する薬剤候補はほとんどない。今回の目的は、カルノシンの自閉スペクトラム症の社会性障害に対する治療薬の可能性を齧歯類にて検証し、その脳内基盤について明らかにするものである。

申請者は、本研究において、社会性障害のモデル動物の作成、及びそのモデル動物の社会性障害に対するカルノシンの効果の検討を提案した。バルプロ酸(VPA)を母体に投与すると、生まれてくる仔(F1)の社会性行動に障害がおきることが報告されている。申請者は、VPA モデルマウスの作成条件を見つけ、F1 マウスの社会性行動を検討した。オープンフィールドの中央に置かれたケージに入った新奇のマウスへの接触時間を計測した結果、F1(300mg 又は 400mg/kg)は、正常なコントロールマウス(PBS)に比べ、新奇マウスへの接触回数が少なかった(図左)。さらに、VPA を 400mg/kg 投与された母親から生まれた F1 は、コントロール(PBS)と比べ接触時間が優位に短かった(図右)。以上のことから、VPA 投与母体から生まれた F1 個体は、社会性行動の低下を示し、自閉スペクトラム症モデル動物の作製に成功した。さらに、Elevated Plus Maze(EPM)という実験によって、F1 の不安行動もコントロールと比べ優位に検出した。以上のことから、申請者は、社会性障害を示す VPA モデルマウスの作製に成功し、社会性障害の改善効果がある薬物スクリーニングを行う実験系を確立した。今後、この実験系を用いてカルノシンの効果検証を行う予定

である。

