



生き物らしい動きを捕らえる視知覚の発達過程を解明

～自閉スペクトラム症（ASD）の発症機構の解明に期待～

ポイント

- ・卵にネオニコチノイドを投与すると、ヒヨコに自閉スペクトラム症様の視知覚障害が発生。
- ・ASD に治療効果が示唆されるブメタニドを孵化直後のヒヨコに投与すると、その障害が消失。
- ・ヒヨコの行動の解析から、ASD の発症機構を解明する手掛かりが得られるものと期待。

概要

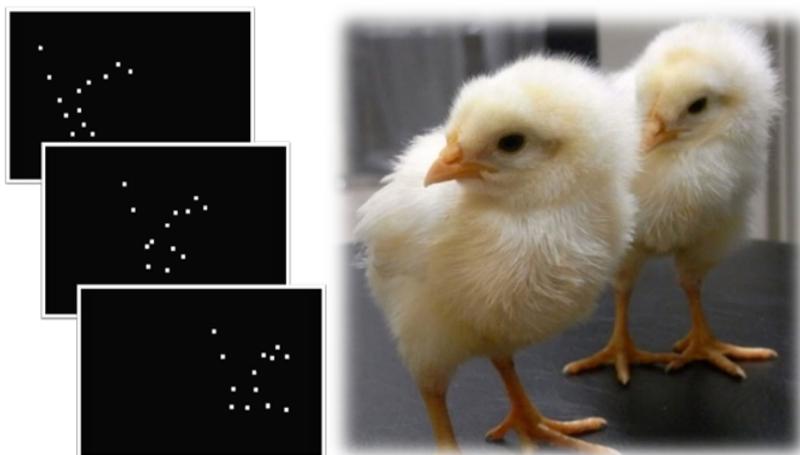
北海道大学の松島俊也名誉教授（元大学院理学研究院教授、北海道医療大学学外研究員、トレント大学客員教授）、北海道医療大学薬学部の三浦桃子助教、北海道大学大学院理学研究院の田路矩之博士及び和多和宏教授らの国際共同研究グループは、卵の中の胚にニコチン性アセチルコリン受容体（nAChR）^{*1}の伝達を阻害・攪乱する薬（ネオニコチノイド^{*2}など）を投与すると、孵化したヒヨコに自閉スペクトラム症（ASD）^{*3}に類似した視知覚障害が現れることを発見しました。

ASD 児は生物的運動（BM）^{*4}、つまり生き物らしい動きを捕らえる視知覚が弱いことが知られています。卵の中の胚に薬を投与すると、孵化したヒヨコの BM 選好性が有意に障害されました。しかしヒヨコにあらかじめブメタニドを投与しておく、有意な影響は現れませんでした。

ブメタニドは一部の ASD 児に限定的な治療効果があることが報告されています。これらの結果から、ヒヨコは ASD の疾患モデル動物として有効であると考えられます。

今後、ヒヨコの視知覚障害のメカニズムを研究することによって、ASD の発症機構の解明に寄与すると期待されます。

なお、本研究成果は、2022 年 11 月 18 日（金）公開の Cerebral Cortex Communications 誌にオンライン掲載されました。



生物的運動の光点動画に対するヒヨコの選好性

【背景】

ASDは社会的コミュニケーションの不全を中核症状の一つとする発達障害です。定型発達児は、生後数日の新生児期からBM、つまり生き物らしく動く対象へ視線を向けます。ところがASD児ではこのBM選好性が弱く、これは胎児期の神経系の発達に何らかの不調が生じた結果だと考えられています。しかし、げっ歯類など哺乳類の疾患モデル動物は、BMへの選好性を自発的に発現することはありません。そのため、ASD児でBM選好性が損なわれる機構を調べるためのモデル動物がありませんでした。

近年、ニワトリのヒヨコが孵化した直後からBM選好性を示すことが分かりました。刷り込み^{*5}は古くから知られていますが、ヒヨコに刷り込みをかけると、BM選好性が強く発現します。研究グループはこれまでに、BM選好性が学習によるものではないことを明らかにしてきました。BM選好性を学習したのではなく、生まれつき備わっていた選好性が刷り込みの副産物として強く発現するようになるのです。

【研究手法】

今回の研究では、胎児期の発達過程に着目しました。温めている卵に様々な薬剤を投与して神経系の発達に介入し、BM選好性を発現するかどうかを調べるために孵化したヒヨコに刷り込みを施して、その後の行動を解析しました。

2種類の薬剤を投与しました。一つは、バルプロ酸（VPA）^{*6}という広く用いられている抗てんかん薬です。副作用の少ない薬ですが、VPAを服用している女性から生まれた子供ではASD発症リスクが高いという報告があり、従来からVPAによるASD発症機構の研究が進んでいます。もう一つはnAChRを標的とする一群の薬、特にネオニコチノイド系の殺虫剤です。最近、環境中の農薬に暴露されることでASD発症のリスクが高まる可能性が危惧されています。今回の研究が新しい点は、この薬剤の影響を見つけたことにあります。

【研究成果】

VPAは刷り込みによる記憶形成を損ねるものの、BM選好性は正常に保つことが分かりました。これに対しnAChR伝達を阻害・攪乱すると、記憶形成は正常でしたがBM選好性は損なわれました。

BM選好性を損なう薬としては、ケタミン（麻酔薬）、ツボクラリン（アルカロイド系毒物）、nAChRの選択的阻害薬（メチルリカコニチン）、そしてイミダクロプリド（ネオニコチノイド系殺虫剤の一つ）などがあります。孵卵14日目の胚に一回投与するだけで十分な影響が生じました。孵化率は低下せず孵化までの孵卵日数も長引きませんでした。

さらに、どちらの組の薬を与えた場合でも、生き物らしい動きをする光点動画への視覚追従行動の発達を阻害しました。VPAは記憶形成そのものを損なうことで、またnAChR伝達阻害はBM選好性を損なうことで、結果としては同様の阻害が生じたのです（図1）。

ところが、ブメタニド^{*7}という薬を、刷り込みに先立ってヒヨコに投与しておく、VPAの効果（刷り込み記憶形成阻害）も、nAChR伝達阻害の効果（BM選好性発現阻害）も有意ではなくなるのが分かりました。このブメタニドはかつて利尿薬として使われていた薬ですが、一部のASD児に対して限定的な治療効果があることが報告されています。

これらの結果から、ヒヨコはASDの発症機構を解明するために適した疾患モデル動物であることが分かりました。系統的にみればヒトとは大きく隔たった動物ですが、モデル動物の条件として(1) BM選好性を同じ様に示すこと（表現型に関する表面的妥当性）、(2) ブメタニドが同様の薬効を示す

こと（治療方策に関する予測的妥当性）の2点を満たしています。

【今後への期待】

ASDの症状は乳幼児期に発現しますが、早期診断の方法は限られているのが現状です。生後の早い時期に適用できる、信頼性の高い診断方法と治療手段の開発が求められてきました。BM選好性を基準とする診断方法が確立しブメタニドなど適切な薬を安全に適用できるようになれば、ASDのリスクをもって生まれた新生児の社会性の発達を、出生後の早い時期に「水路化⁸⁾」することが可能になるかもしれません。今後ヒヨコをモデル動物として病態解析の理解が深まると期待されます。

【研究結果について留意すべきこと】

ヒヨコにASD様の障害を引き起こすには、卵重量に対して0.1~1ppmのイミダクロプリドを投与する必要があります。鳥の飼料には低濃度の殺虫剤が含まれていますが、現行の規制がきちんと守られているならば、母鳥がこのように高い濃度のネオニコチノイドを含む卵を産むことは考えられません。卵を食べることで人間が殺虫剤を摂取する可能性も考えられません。ただし、妊婦が散布された殺虫剤に直接暴露した場合、どれほどの量が胎児や新生児に移行するかに応じてリスクが発生すると考えるのが妥当です。十分な注意が必要です。

【謝辞】

本研究は日本学術振興会より交付された科学研究費助成金（科研費）、国際共同研究加速基金（国際共同研究強化（B））Transdisciplinary studies on the neural basis of cognitive development of imprinting（2019~2022年度、19KK0211）に基づき、北海道大学・帝京大学・トレント大学（イタリア）の共同研究として実施されました。

【関連する主な参考文献】

1. ヒヨコがBM選好性を示すことを報告した最初の論文。
Vallortigara G, Regolin L, Marconato F. 2005. Visually inexperienced chicks exhibit spontaneous preference for biological motion patterns. *Plos Biology*. 7: e208.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0030208>
2. 家族性のASDリスクが高い新生児はBM選好性が弱いことを報告した論文。
Di Giorgio E, Frasnelli E, Rosa-Salva O, Scattoni ML, Puopolo M, Tosoni D, NIDA-Network, Simion F, Vallortigara G. 2016. Difference in visual social predispositions between newborns at low- and high-risk for autism. *Scientific Reports*. 6: 26395.
<https://doi.org/10.1038/srep26395>
3. 利尿剤であるブメタニドがASD児に一定の治療効果があることを報告した論文。
Lemonnier E, Villeneuve N, Sonie S, Serret S, Rosier A, Roue M, Brosset P, Viellard M, Bernoux D, Rondea S, Thummler S, Ravel D, Ben-Ari Y. 2017. Effects of bumetanide on neurobehavioral function in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Translational Psychiatry*. 7: e1056.
<https://doi.org/10.1038/tp.2017.10>
4. BM選好性によってヒヨコの視覚追隨行動が水路化されることを報告した最近の論文。
Miura M, Nishi D, Matsushima T. 2020. Combined predisposed preferences for colour and

biological motion make robust development of social attachment through imprinting. *Animal Cognition*. 23: 169-188.

<https://doi.org/10.1007/s10071-019-01327-5>

論文情報

論文名 Fetal blockade of nicotinic acetylcholine transmission causes autism-like impairment of biological motion preference in the neonatal chick (胎児のニコチン性アセチルコリン伝達を阻害すると、初生雛の生物的運動選好性に、自閉症様の不全がひきおこされる)

著者名 Toshiya Matsushima^{1,2,7}, Momoko Miura^{1,2}, Nina Patzke^{1,3}, Noriyuki Toji¹, Kazuhiro Wada¹, Yukiko Ogura^{4,5}, Koichi J. Homma⁶, Paola Sgadò⁷, Giorgio Vallortigara⁷
(1 北海道大学理学研究院、2 北海道医療大学薬学部、3 ポツダム健康医学大学 (ドイツ)、4 東京大学情報理工学系研究科、5 科学技術振興機構・さきがけ研究、6 帝京大学薬学部、7 トレント大学・心と脳の研究所 (イタリア))

雑誌名 Cerebral Cortex Communications (基礎神経科学の専門誌、オープンアクセス誌)

D O I 10.1093/texcom/tgac041

公表日 2022 年 11 月 18 日 (金) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学 名誉教授 松島俊也 (まつしまとしや)

(元大学院理学研究院教授、北海道医療大学薬学部学外研究員、トレント大学客員教授)

T E L 011-706-3523 F A X 011-706-4851 メール matusima@sci.hokudai.ac.jp

U R L <https://sites.google.com/view/matsushima-2022/>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

北海道医療大学広報部入試広報課 (〒061-0293 石狩郡当別町金沢 1757)

T E L 0133-22-2113 F A X 0133-22-1835 メール nyushi@hoku-iryu-u.ac.jp

【参考図】

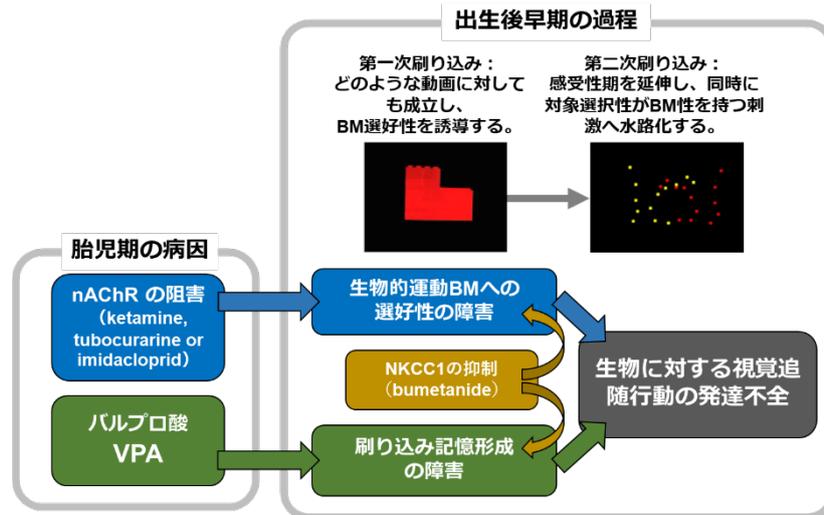


図 1. ヒヨコの刷り込みには、第一次刷り込みと、それに続く第二次刷り込みの二つの過程がある。第一次刷り込みはどのような動画にでも成り立ち、BM 選択性が誘導発現されると共に、刷り込みの感受性期は延長される。その後は、生き物らしい動きをする物体に対する選択性が発達し、第二次刷り込みの対象が「水路化」されていく。nAChR 伝達阻害は BM 選択性を損なうことによって、VPA は刷り込み記憶形成を損なうことによって、出生後間もない時期の社会行動の形成に発達不全を生じることになる。ブメタニドはどちらの障害に対しても有効だと考えられる。

【用語解説】

- *1 ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) … アセチルコリンを受容する膜タンパクの一つで、ニコチンと選択的に結合することからこの名がついた。筋肉の細胞膜表面にあって収縮を引き起こすほか、中枢神経系 (脳)、末梢神経系 (副交感・交感神経系) などに広く分布し、組織ごとに多様な生理的機能を果たしている。
- *2 ネオニコチノイド … 昆虫の nAChR を標的として開発された一群の殺虫剤のこと。中枢神経系の受容体と強く結合して機能を損なう。従来の有機リン系殺虫剤にかわって広く使われるようになったが、近年、ミツバチなど花粉を媒介する昆虫の大量死に関与することが疑われた。さらに渡り鳥の活動も抑制することも報告されたため、野生生物に対する環境毒性作用が危惧される。そのため、ヨーロッパ連合 EU では予防的原則に基づき限定的使用が勧められている。
- *3 自閉スペクトラム症 (ASD) … 社会的コミュニケーションの障害や、反復性の行動・関心の特徴とする発達障害の一つ。遺伝要因の関与が示唆されており、脆弱性 X 症候群・結節性硬化症などを基礎疾患として発症することが知られているが、患者の多くは孤発性で、その病態も多様である。
- *4 生物的运动 (BM) … 生き物に特徴的な動きのこと。主要な関節の位置を光点に置き換えて撮影すると、動画が持っていた情報は著しく削り落とされる。しかし、定型発達を経た成人はそのような動画に対しても鋭敏な視知覚を備えており、光点動画からもとの対象の性別、運動の種類、情動などを知覚することができる。

- *5 刷り込み … 早成性鳥類が示す社会的選好性の形成過程のこと。孵化直後にさらされた巣仲間や親鳥の視覚的特徴を記憶して、長期にわたり追隨行動をとるようになる。感受性期（臨界期）と不可逆性を特徴とすると長く信じられてきたが、近年の研究の結果から、感受性期そのものが可塑性を持ち、社会的選好性も可変的であることが示されている。
- *6 バルプロ酸（VPA）… 抗てんかん薬の一つのこと。双極性障害や片頭痛の発作を予防するためにも有効で広く適用されている。
- *7 ブメタニド … 利尿薬として開発され使用されてきた。塩素イオンの輸送体タンパクの一つ NKCC1 の働きを抑えることによって、神経細胞の細胞内塩素イオン濃度を低くする作用をもつ。その結果、神経伝達物質 GABA の抑制効果を高める方向に働く。
- *8 水路化 … 細胞の発生運命が絞られていく分化過程を指す用語として、発生生物学で用いられた。斜面を流れ下る水の行く先が、初めにどの溝に入るかによって決まる様に、細胞も発生初期の状態がその後の分化を方向付ける。行動科学にも転用されて、幼若期の過程がそれに続く認知発達を方向付けることを言うようになった。