



令和4年8月2日

## マウスモデルを用い HIV 治療薬が小児発達障害のリスクを軽減することを発見

### 論文掲載

#### 【本研究成果のポイント】

○ バルプロ酸<sup>\*1</sup> は治療効果が高くてんかん治療薬ですが、妊娠中に内服すると児の知能指数の低下や自閉症スペクトラム障害<sup>\*2</sup>など発達障害発症リスクが高くなることが広く知られています。

○ ケモカイン<sup>\*3</sup>のはたらきを抑える薬であるマラビロク<sup>\*4</sup>を授乳期に投与すると、バルプロ酸服用による発達障害のリスクを軽減することができました。

#### 【概要】

広島大学大学院統合生命科学研究科 石原康宏准教授、産業医科大学 辻真弓教授、徳島文理大学 伊藤康一教授、富永貴志教授、カリフォルニア大学デービス校 Christoph Vogel 博士らから成る国際共同研究グループは、マウスモデルを用いた検討により、妊娠期のバルプロ酸服用によって仔に生じる発達障害について、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療薬であるマラビロクが奏功することを明らかにしました。バルプロ酸以外の発達障害のリスクを下げるができるか、あるいはヒトへ応用の可能性などについてはこれからの課題であり、丁寧な検証が求められます。

#### 【発表論文】

- 論文タイトル : A CCR5 antagonist, maraviroc, alleviates neural circuit dysfunction and behavioral disorders induced by prenatal valproate exposure.
- 著者 : 石原 康宏<sup>1,2,\*</sup>, 本田 達也<sup>1</sup>, 石原 波<sup>1</sup>, 難波 楓<sup>1</sup>, 竹歳 麻紀子<sup>3</sup>, 富永 洋子<sup>3</sup>, 辻 真弓<sup>4</sup>, Christoph F.A. Vogel<sup>2,5</sup>, 山崎 岳<sup>6</sup>, 伊藤 康一<sup>7</sup>, 富永 貴志<sup>3</sup>.
  1. 広島大学 大学院統合生命科学研究科 生命医科学プログラム
  2. カリフォルニア大学デービス校 健康環境センター
  3. 徳島文理大学 神経科学研究所
  4. 産業医科大学 医学部 衛生学講座
  5. カリフォルニア大学デービス校 環境毒性学部
  6. 広島大学 大学院統合生命科学研究科 生命環境総合科学プログラム
  7. 徳島文理大学 香川薬学部 薬物治療学講座\*.責任著者
- 掲載雑誌 : Journal of Neuroinflammation
- DOI 番号 : 10.1186/s12974-022-02559-y

## 【背景】

女性が周産期（妊娠期、授乳期）に一番不安に感じるのは、「健康な子どもが生まれ、健康に成長するかどうか」ということであり、特にてんかん患者では服薬を継続することの児への影響が懸念されています。特にバルプロ酸は治療効果が高くてんかん治療薬ですが、妊娠中に高用量服用すると生まれてきた児のIQ低下や発達障害（認知機能障害や注意欠陥多動性障害<sup>※5</sup>、自閉症スペクトラム障害など）発症リスクが高くなることが知られています（N Engl J Med 360:1597, 2009; JAMA 309:1696, 2013）。一方、妊婦の0.3~0.7%がてんかんを患っており、その20%近くの妊婦が妊娠期間中にバルプロ酸を継続服用しています（Lancet Neurol 10:609-17, 2011）。そこで、本研究では、妊婦バルプロ酸服用による児の発達障害リスク低減を目指し、バルプロ酸が発達期の脳にどのように影響するかを調べました。

## 【研究成果の内容】

妊娠中期に一度だけバルプロ酸を投与したマウスから産まれてきた仔は、成長後に空間認知機能の障害や社会性の異常など、発達障害様の行動を示しました。このような仔の海馬（学習行動などに関与する脳部位）では炎症が生じており、その神経細胞の興奮状態が異常に高まっていました。バルプロ酸を妊娠期に投与したマウスから産まれてきた仔の海馬で発現が変化する遺伝子を網羅的に調べたところ、炎症性ケモカインの一つであるCCL3の発現が上昇していることを突き止めました。CCL3の受容体であるCCR5を阻害するマラビロク（ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症治療薬）を授乳期に投与したところ、神経細胞の興奮を鎮めることができ、成長後の発達障害様の行動を示さなくなりました（図1）。本研究は、CCR5阻害薬マラビロクの、妊娠期にバルプロ酸を曝露された児の発達障害治療薬としての可能性を示唆しました。

## 【今後の展開】

CCL3がどのような機序で空間認知機能の障害や社会性の異常を引き起こすか解明する必要があります。また、発達障害児の血液中や、発達障害モデルマウスの脳内でケモカインが増えるという報告があります。ケモカインと発達障害との関連も併せて研究を進める必要があります。ヒトへの臨床応用の可能性については、これからの課題であり、丁寧な検証が求められます。

## 【参考資料】

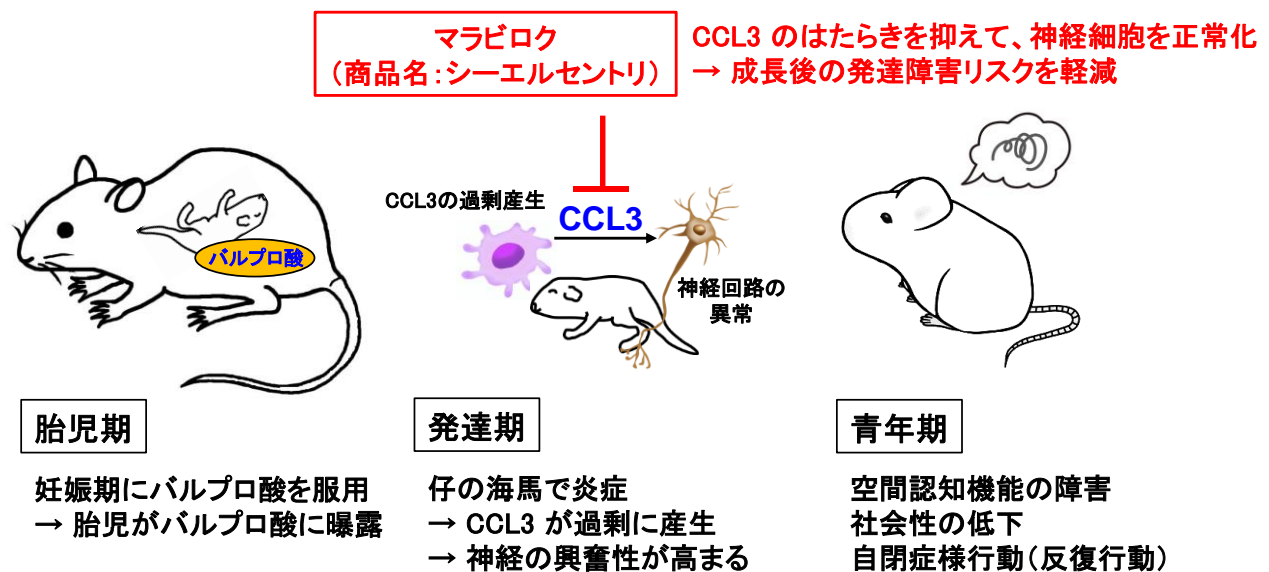


図1. 妊娠期バルプロ酸服用の神経影響とマラビロクの作用点

## 【研究費】

本研究は、日本学術振興会が助成する科学研究費若手研究(A)「化学物質による発達期ミクログリアの遺伝子発現修飾と異常神経回路網の形成」(17H04714)、基盤研究(B)「発達期化学物質曝露による脳内ケモカインネットワークの攪乱と神経回路網の形成不全」(20H04341)によって実施されました。

## 【用語説明】

### ※1) バルプロ酸

代表的なてんかん治療薬です。周産期に服用した場合、先天奇形発現や児のIQスコアの低下、注意欠陥多動性障害や自閉症スペクトラム障害発症リスクが上昇するため、服薬量を可能な限り減らしたり、他の薬に変更するなどして対応することが推奨されています。

### ※2) 自閉症スペクトラム障害

自閉症、高機能自閉症、アスペルガー症候群の総称として用いられています。この障害の特徴は、こだわりの強さや対人コミュニケーションの困難さです。

### ※3) ケモカイン

白血球を炎症部位に遊走させるはたらきをもつ低分子量のタンパク質です。現在までにCCL3を含めて40種類以上のケモカインが同定されています。ケモカインは脳内にも存在しますが、そのはたらきについてはまだ解明されていません。

### ※4) マラビロク

CCL3の受容体であるCCR5を阻害するマラビロクは、現在ヒト免疫不全ウイルス(HIV)の侵入を阻害する薬剤としてCCR5指向性HIV-1感染症治療に適応されています。

### ※5) 注意欠陥多動性障害

3つの症状(不注意、多動性、衝動性)がみられる発達障害のひとつで子供の5%、成人の2.5%に症状があるとされています。

## 【お問い合わせ先】

<研究に関すること>

大学院統合生命科学研究科 生命医科学プログラム 石原康宏

Tel: 082-424-6529 FAX: 082-424-0759

E-mail: [ishiyasu@hiroshima-u.ac.jp](mailto:ishiyasu@hiroshima-u.ac.jp)

<報道に関すること>

広島大学広報室

Tel: 082-424-4383 FAX: 082-424-6040

Email: [koho@office.hiroshima-u.ac.jp](mailto:koho@office.hiroshima-u.ac.jp)

発信枚数: A4版 3枚(本票含む)