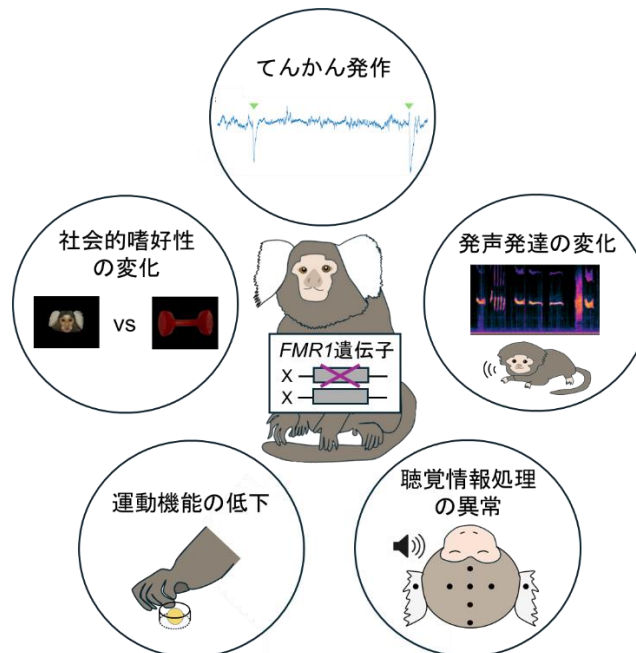


東京大学

脆弱 X 症候群のマーモセットモデル開発に成功 ——疾患メカニズム解明と創薬に貢献——

発表のポイント

- ◆ゲノム編集技術により脆弱 X 症候群の原因遺伝子 *FMR1* に変異を導入したマーモセットが、患者と類似した表現型を示すことを明らかにしました。
- ◆ヒトに近い行動様式を示す非ヒト霊長類の新たな脆弱 X 症候群モデルとして、*FMR1* 変異マーモセットが有用であることが示されました。
- ◆*FMR1* 変異マーモセットは、疾患メカニズムの解明と新規治療薬開発を加速させることが期待されます。



FMR1 変異マーモセットの表現型の概要図

概要

東京大学大学院医学系研究科の饗場篤教授と、ハーベスマリア大学院生（研究当時）らによる研究グループは、*FMR1* 遺伝子に変異を導入したマーモセットが脆弱 X 症候群の非ヒト霊長類モデルとして有用であることを明らかにしました。

脆弱 X 症候群は、精神遅滞や発達障害を伴う遺伝性疾患です。X 染色体上の *FMR1* 遺伝子に変異が起こり、その働きが失われることが発症の原因と考えられています。これまで脆弱 X 症候群のモデル動物として、*Fmr1* 遺伝子を欠損したマウスやラットが広く使用されてきましたが、げっ歯類でヒトの症状を理解することには限界がありました。そこで本研究は、ヒトに近い行動様式を示す霊長類のコモンマーモセットで新たな脆弱 X 症候群のモデルを開発しました。*FMR1* 遺伝子に変異を導入したマーモセットは患者と類似した表現型を示す有用なモデル動物

であることが明らかとなりました。この脆弱 X 症候群の非ヒト霊長類モデルは疾患のメカニズムの解明や有効な治療法の開発に貢献することが期待されます。

発表内容

脆弱 X 症候群は、精神遅滞や発達障害を伴う遺伝性疾患です。X 染色体上の *FMR1* 遺伝子の発現が抑制され、その産物である FMRP タンパク質が欠如することが原因とされています。患者では、多動、てんかん、言語発達の遅れ、不安や社会性の障害、感覚異常など多様な症状が現れますが、現在のところ有効な治療法は確立されていません。これまで、脆弱 X 症候群の研究には *Fmr1* 遺伝子を欠損させたマウスやラットが広く用いられてきました。しかし、げっ歯類モデルではヒト特有の複雑な脳機能や行動の再現には限界があり、これが治療法開発の課題となっていました。こうした背景から、ヒトに近い高次な社会性や認知機能を持つ小型の霊長類コモンマーモセット^(注1)が、脆弱 X 症候群を始めとする神経発達障害のモデルを樹立する対象として注目されています。

そこで本研究では、ゲノム編集技術 CRISPR/Cas9 システム^(注2)を用いてマーモセットの *FMR1* 遺伝子に変異を導入した *FMR1* 変異マーモセットを作製し、この変異マーモセットが脆弱 X 症候群の新たなモデル動物として有用であることを明らかにしました。*FMR1* 遺伝子に変異が導入され遺伝子産物がほとんど認められないファウンダー個体^(注3)では、多動や自発性てんかん発作が確認されました(図1)。ファウンダー個体で観察されたてんかん発作は新生児期の致死を引き起こしましたが、代謝型グルタミン酸受容体 5 型 (mGluR5) をコードする *GRM5* 遺伝子に変異を導入した *FMR1/GRM5* 二重変異体^(注4)ではこの致死がレスキューされることが明らかになりました(図2)。この結果から、mGluR5 シグナルの過剰亢進が *FMR1* 変異ファウンダーの表現型に寄与していることが示唆されました。

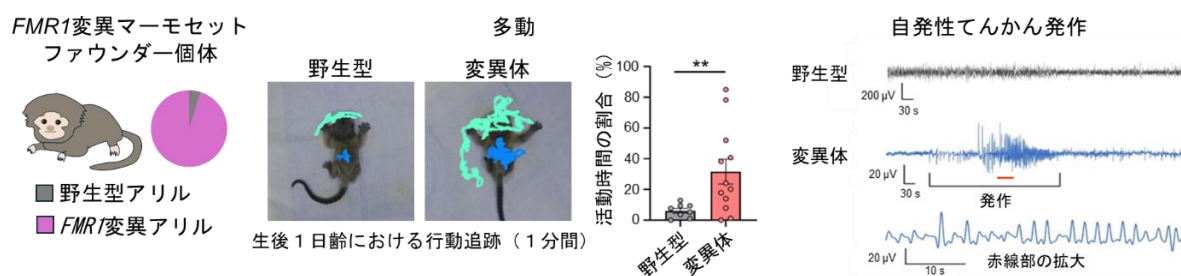


図1: *FMR1* 変異マーモセットのファウンダー個体の表現型

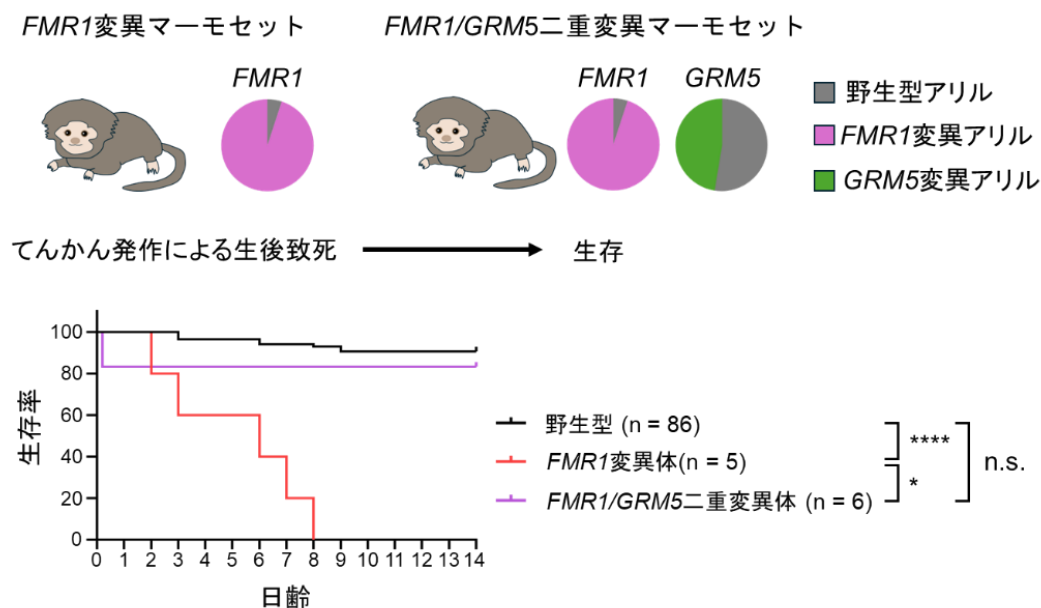


図 2 : *FMR1* 変異マーモセットにおける表現型のレスキュー

さらに、野生型とファウンダーの変異体を交配させることで F1 世代^(注 5) で野生型と変異型の *FMR1* 遺伝子の組み合わせを持つメスの *FMR1* ヘテロマーモセットを作出しました (図 3)。*FMR1* ヘテロマーモセットの行動表現型を新生児期から若年期にかけて解析した結果、てんかん発作、発声発達や社会的嗜好性の変化、聴覚情報処理の異常、微細運動能力の低下といった、ヒト患者と類似した行動・生理学的特徴が確認されました (図 4)。

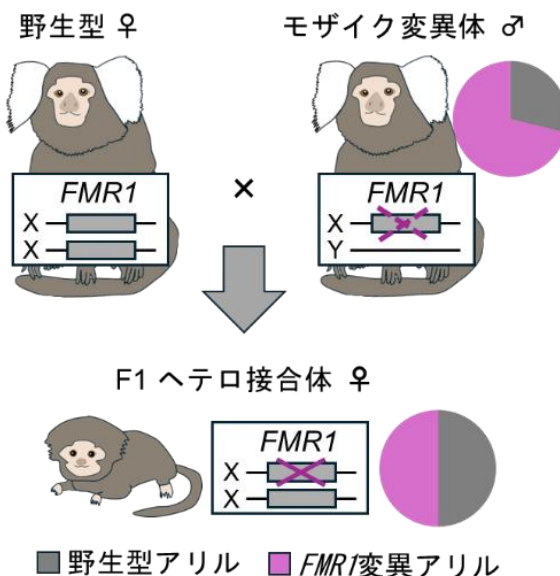


図 3 : F1 *FMR1* ヘテロマーモセットの作出

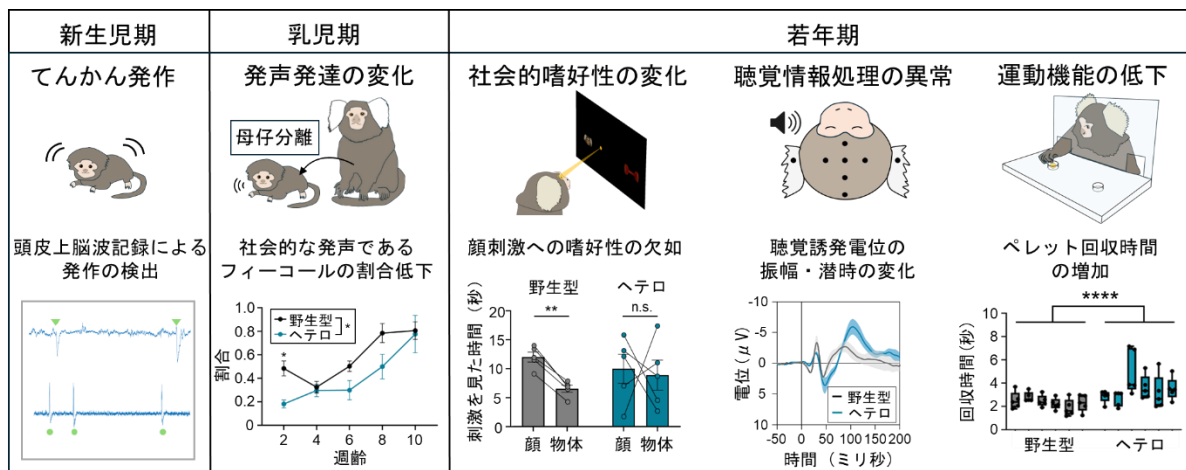


図 4: *FMR1* ヘテロマーモセットの行動表現型

以上の結果から、*FMR1* 変異マーモセットは脆弱 X 症候群の症状の再現性が高く、病態解明や新規治療法の開発に貢献し得る有用なモデル動物であることが示されました。今後、新たな脆弱 X 症候群のモデル動物として、基礎研究から治療薬の開発まで幅広い活用が期待されます。

発表者・研究者等情報

東京大学大学院医学系研究科

饗場 篤 教授

ハーベス まりあ 研究当時：博士課程

現：同大学大学院医学系研究科 東京大学特別研究員/日本学術振興会特別研究員-PD

論文情報

雑誌名: *Cell Reports*

題 名: *FMR1* Mutant Marmosets Show Fragile X Syndrome Phenotypes

著者名: Maria Harbers, Zefeng Wei, Harumi Nakao, Yukiko Abe, Motoki Goto, Moe Tamano, Yusuke Sakai, Kimiko Shimizu, Kazuki Nakao, Yuki Sugaya, Kosuke Itoh, Masanobu Kano, Atsu Aiba* (*は責任著者)

DOI: 10.1016/j.celrep.2025.116208

URL: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2025.116208>

研究助成

本研究は、日本医療研究開発機構 (AMED) 「脳とこころの研究推進プログラム (革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト) (課題番号: JP19dm0207071)」、「同 (脳神経科学統合プログラム) (JP23wm0625001)」、日本学術振興会 (JSPS) 「科学研究費助成事業 (課題番号: 24KJ0590; 22K18644; 20H05915; 21H04785)」の支援により実施されました。

用語解説

（注 1）コモンマーモセット

南米に生息する小型の新世界ザルで、ヒトに類似した高次脳機能と高い社会性を有し、多様な発声やアイコンタクトを用いた複雑なコミュニケーションを行う。さらに、繁殖力が高く、遺伝子改変技術を活用した疾患モデルの開発にも適していることから、神経発達障害や精神疾患の霊長類モデル動物として研究に利用されている。

（注 2）CRISPR/Cas9 システム

特定の DNA 配列を標的として遺伝子を改変する技術で、ガイド RNA が標的を認識して Cas9 酵素が DNA 二重鎖を切断し、その修復過程で遺伝子の欠失や変異導入が可能となるシステムであり、疾患モデル動物の作製にも広く利用されている。

（注 3）ファウンダー個体

CRISPR/Cas9 などの遺伝子改変技術で操作を加えた受精卵から産まれた個体を指す。ファウンダー個体は変異が導入された細胞とされていない細胞が混在しているモザイクとなる場合が多い。

（注 4）*FMR1*/*GRM5* 二重変異体

本研究で作製した CRISPR/Cas9 システムを用いて *FMR1* 遺伝子と *GRM5* 遺伝子の両遺伝子に変異を導入したマーモセット。FMRP は mGluR5 シグナルを介したポストシナプスでのタンパク質合成を調節しており、その欠失は mGluR5 シグナルの過剰な活性化を引き起こすことが知られている。

（注 5）F1 世代

ファウンダー個体を交配することで得られる次世代の個体を指す。F1 世代では、遺伝子改変が生殖細胞系列に伝わることにより、遺伝型が均一な系統が確立される。

問合せ先

（研究内容については発表者にお問合せください）

東京大学大学院医学系研究科

教授 饗場 篤（あいば あつ）

Tel : 03-5841-3638 E-mail : aiba@m.u-tokyo.ac.jp

東京大学大学院医学系研究科 総務チーム

Tel : 03-5841-3304 E-mail : ishomu@m.u-tokyo.ac.jp