



Title	Nicotinamide riboside supplementation corrects deficits in oxytocin, sociability and anxiety of CD157 mutants in a mouse model of autism spectrum disorder.
Author(s)	Gerasimenko, Maria
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/77523
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (GERASIMENKO Maria)	
論文題名	<p>Nicotinamide riboside supplementation corrects deficits in oxytocin, sociability and anxiety of CD157 mutants in a mouse model of autism spectrum disorder.</p> <p>ニコチンアミドリボシド経口投与は自閉スペクトラム症モデルマウスである CD157 遺伝子欠損マウスのオキシトシン減少、社会性と不安を改善する</p>
<p>論文内容の要旨</p> <p>Oxytocin (OT) is a critical molecule for social recognition and memory that mediates social and emotional behaviours. In addition, OT acts as an anxiolytic factor and is released during stress. Based on CD38' s activity as an enzyme that produces the calcium-mobilizing second messenger cyclic ADP-ribose (cADPR), CD157, a sister protein of CD38, has been considered a candidate mediator for the production and release of OT and its social engagement and anti-anxiety functions. However, the limited expression of CD157 in the adult mouse brain has undermined confidence that CD157 is an authentic and/or actionable molecular participant in oxytocin-dependent social behaviour. Here, we show that CD157 knockout mice have low levels of circulating oxytocin in cerebrospinal fluid, which can be corrected by the oral administration of nicotinamide riboside, a recently discovered vitamin precursor of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD). NAD is the substrate for the CD157- and CD38-dependent production of cADPR. Nicotinamide riboside corrects social deficits and fearful and anxiety-like behaviours in CD157 knockout males. These results suggest that elevating NAD levels by NAD-boosting nicotinamide riboside may allow animals with cADPR- and oxytocin-forming deficits to overcome these deficits and function more normally.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (GERASIMENKO Maria)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	佐藤 真
	副 査	教授	山末 英典
	副 査	教授	松崎 秀夫

論文審査の結果の要旨

[背景と目的]

オキシトシン(OT)は、社会性認識・記憶の調節作用、抗ストレス作用、抗不安作用をもつペプチドホルモンである。OTは視床下部ニューロンで産生され、その分泌には細胞内情報伝達物質であるサイクリックADP-リボース(cADPR)のカルシウム動員作用が必要である。cADPRはニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NAD⁺)を基質にしてCD38またはCD157分子のADPリボシルシクラーゼ活性によって産生される。このため、脳内NAD⁺レベルを上昇させればOTの中樞作用が増大することが予想されるが、実験的証拠はない。この仮説を検証することを目的として、NAD⁺の前駆物質であるニコチンアミドリボシド(NR)をCD157/BST1遺伝子欠損(CD157K0)マウスに投与し、脳内NAD⁺、OTのレベルおよび行動表現型に与える影響を調べた。CD157K0マウスはうつ様行動、不安様行動及び社会性行動障害を示し、扁桃体が萎縮していることが報告されている(Lopatina et al., 2014; Kasai et al., 2017)。

[方法]

CD157K0マウス(成体、オス)にNR(3、13、26 mg/100 μ l)あるいはリン酸緩衝液(PBS; プラセボ対照)を1匹あたり100 μ l、12日間連続して毎日1回経口投与した。対照群としてC57BL6/Nマウスを用いた。行動表現型解析として、three-chamber boxを用いた社会性行動テスト(social behavior test)、明暗選択箱テスト(light/dark transition test)およびオープンフィールドテスト(open field test)を実施した。脳脊髄液(CSF)および視床下部のOT濃度をELISA法(Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay; ENZO Life Sciences社のキットを使用)によって、大脳皮質と視床下部のNAD⁺濃度を酵素的方法(Shibata et al., 1985; Hattori et al., 2017)によって測定した。

[結果]

CD157K0マウスの社会性障害と不安・恐怖様の行動が改善した。社会性行動テストにおいて、CD157K0マウスは対照群と同程度の社会性(sociability)を示したが、社会的選好性(social preference)が有意に障害されていた。この障害はNR投与により改善した。明暗選択箱テストでは、CD157K0マウスは対照群と比較して、暗い領域への侵入回数が少なく、初回侵入までの潜時が延長していたが、NR投与により正常化した。これらの効果は3 mg/100 μ l投与群で最大であった。オープンフィールドテストでは、NR投与による有意な行動変化は観察されなかった。

NR投与前のNAD⁺濃度は、CD157K0マウスの大脳皮質では対照群に比べて有意に低く、視床下部では同レベルであった。NR投与後、大脳皮質と視床下部のNAD⁺濃度は両群において有意に上昇した。また、NR投与前のOT濃度は、CD157K0マウスのCSFと視床下部で対照群に比べて有意に低かったが、NR投与後にCSFで有意に上昇した。

[考察]

以上より、NR投与がNAD⁺濃度を上昇させ、OTの中樞作用低下を正常化し、社会性障害と不安・恐怖様行動を改善するという、当初の仮説に合うデータが得られた。NRの効果はOT投与時と同様であり、NRが自閉スペクトラム症の新しい症状改善薬となることが期待される。

従って、本研究は博士(小児発達学)の学位授与に値すると判断する。