
环境因素诱导的非人灵长类自闭症模型研究取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/7317.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

环境因素诱导的非人灵长类自闭症模型研究取得进展

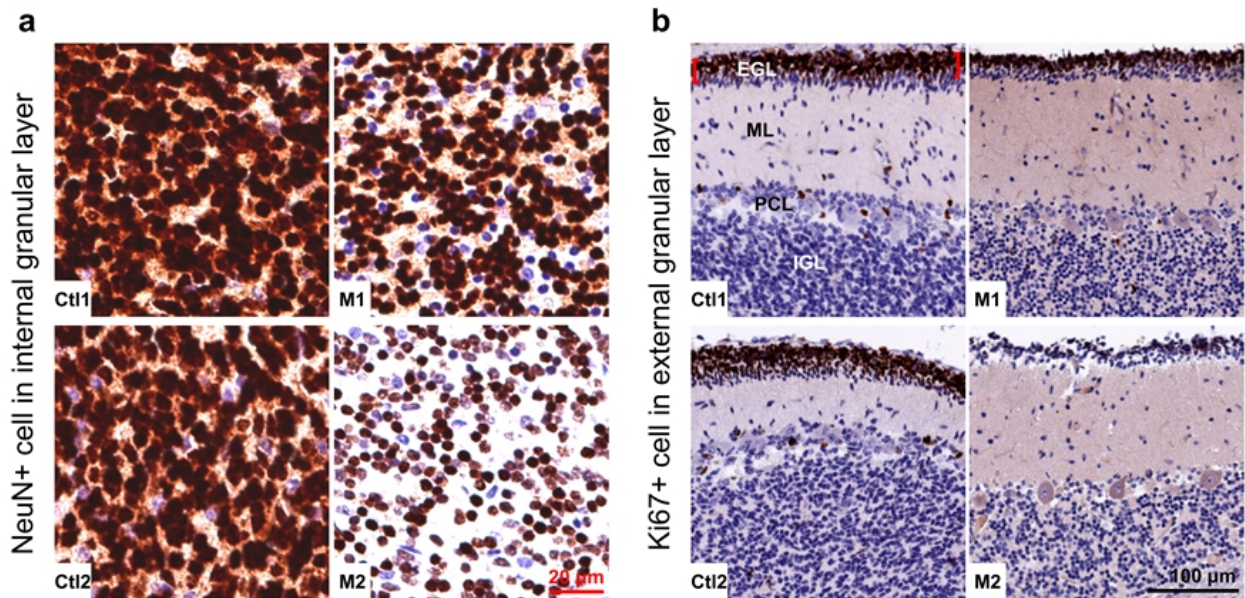
自闭症谱系障碍（简称自闭症）儿童表现社会交流缺陷、刻板重复行为和狭隘的兴趣等行为学特征。流行病学研究表明大约1%的儿童表现为自闭症，但仅少部分具有明确的遗传学病因。哪些环境因素导致和如何导致自闭症是自闭症研究领域的重大科学问题。孕妇怀孕期间服用抗癫痫药如丙戊酸（VPA）等会增加儿童罹患认知障碍和自闭症的风险，但尚不清楚抗癫痫药如何影响大脑发育和功能。孕期VPA处理大鼠是一种广泛用于自闭症研究的模型。然而，啮齿动物和人类在大脑解剖和行为学特征上存在明显差异，大大限制了啮齿动物模型的临床转化潜力。因此有必要开发相应的非人灵长类自闭症模型，促进研究成果的临床转化。科学家试图通过揭示VPA对非人灵长类子代神经发育和行为的影响，从而建立新型药物诱导的自闭症动物模型。

中国科学院遗传与发育生物学研究所研究员张永清团队、中国科学院深圳先进技术研究院周晖晖研究组、暨南大学教授李晓江和杜克大学医学院教授姜永辉团队等密切合作，在怀孕期第26和29天通过腹腔注射VPA钠盐（200或300mg/kg剂量）后获得了2只足月流产胎儿和5只存活食蟹猴后代。该研究发现暴露于VPA的猴大脑中存在明显的大脑发育缺陷，例如小脑内颗粒层神经元密度降低和外颗粒层神经前体细胞减少。在药物处理猴的前额叶区域，作者发现成熟神经元数目显著降低，而星形胶质细胞增加，该结果与蛋白免疫印迹结果相吻合。VPA处理还造成一些突触后蛋白如谷氨酸受体GluN2B和mGluR5显著下调，而支架蛋白PSD95和Homer1b/c表达量无明显变化。这些发现提示VPA处理影响非人灵长类胚胎大脑发育，为怀孕期间服用VPA增加儿童自闭症风险提供了更加直接的实验证据。此外，VPA处理猴后代表现社交缺陷和刻板行为，眼动实验测试表明药物处理后代猴更加关注非社交信息。大脑发育缺陷以及行为学异常支持VPA处理猴是研究自闭症的有效动物模型，为进一步研究ASD提供了新的模式体系。

该研究于近日在线发表于Nature子刊Translational Psychiatry杂志，文章题目为Maternal valproic acid exposure leads to neurogenesis defects and autism-like behaviors in non-human primates

。张永清组博士赵晖为论文的第一作者，博士研究生王崎崎为共同第一作者。该研究获得中科院、科技部和国家自然科学基金项目的资助。

[论文链接](#)



VPA药物处理后的胚胎大脑神经发育受损

(a) 小脑神经元标记 (NeuN) 染色

(b) 小脑颗粒细胞前体细胞标记 (Ki67) 染色

Ctl 1 对照1

Ctl 2 对照2

M1 200 mg/kg VPA处理

M2 300 mg/kg VPA处理

EGL 外颗粒细胞层

ML 分子层

PCL 浦肯野细胞层

IGL 内颗粒细胞层

研究团队单位：遗传与发育生物学研究所

更多科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发