

Impaired synaptic function and social behavior induced by knockdown of autism spectrum disorder susceptibility genes in the mouse prefrontal cortex

その他のタイトル	マウス前頭前野における自閉スペクトラム症感受性候補遺伝子のノックダウンによるシナプス機能と社会的行動の障害
学位授与年月日	2016-03-24
URL	http://doi.org/10.15083/00073671

審査の結果の要旨

氏名 酒井 浩旭

本研究は、マウスの前頭前野において、自閉スペクトラム症 (ASD) 関連候補遺伝子がシナプス機能と ASD 類似行動に果たす役割を定量的に解析し、それらの因果関係を評価できる実験系を確立することを目的とした。さらに、この実験系を用いて、機能未知の ASD 関連候補遺伝子の中からシナプス機能や ASD 類似行動に重要な役割を果たすものを同定し、両者の因果関係を解明することを目指した。これらの研究により下記の結果を得ている。

1. ASD 関連候補遺伝子としてよく知られている **Contactin associated protein-like 2 (CNTNAP2)** 遺伝子を大脳皮質で RNA 干渉ノックダウンし、大脳皮質細胞からホールセル・パッチクランプ記録を行った。その結果、CNTNAP2 ノックダウン細胞では、興奮性および抑制性シナプス伝達に変化していた。
2. CNTNAP2 ノックダウンが ASD 類似行動を引き起こすか検討したところ、CNTNAP2 ノックダウンマウスは、社会的行動異常を示した。
3. 同じ方法を用い、機能未知の ASD 関連候補遺伝子である **Abelson helper integration site-1 (AHI1)** がシナプス発達・機能と ASD 類似行動に果たす役割を評価した。シナプス発達・機能を解析した結果、AHI1 ノックダウン細胞では、興奮性シナプス伝達の異常が観察された。
4. AHI1 ノックダウンマウスの ASD 類似行動を解析したところ、CNTNAP2 ノックダウンマウスと同様、AHI1 ノックダウンマウスは、社会的行動障害をもつことが示された。
5. 興奮性シナプス伝達の異常と ASD 類似行動の因果関係を調べるため、興奮性シナプス伝達を回復させる薬物を投与し、AHI1 ノックダウンのシナプス機能と社会的行動を評価した。その結果、AHI1 ノックダウン細胞でみられた興奮性シナプス伝達の変化が正常に戻り、さらに AHI1 ノックダウンマウスの社会的行動障害が改善された。

以上、本研究は、マウス大脳皮質において、ASD 関連候補遺伝子、シナプス機能、ASD 類似行動の役割を効率良く評価できる実験系を確立したものである。大脳皮質の細胞において、CNTNAP2 および AHI1 のノックダウンが、興奮性シナプス伝達の異常と ASD 類似行動を引き起こすことを実証し、また、シナプスや ASD 類似行動を調節する遺伝子として AHI1 の新しい役割を明らかにした。さらに、興奮性シナプス伝達の異常は ASD 類似行動の一因であることを示した。本研究で明らかになった AHI1 の新規機能や興奮性シナプス伝達と行動との関係は、ASD の病態解明と診断マーカーや治療薬の開発に貢献できると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。