

論文の内容の要旨

論文題目

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

(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)

氏名 酒井 浩旭

自閉スペクトラム症 (ASD) は、社会相互性障害、コミュニケーション障害、興味限局・常同性、という 3 つの中核症状を特徴とした神経発達障害である。近年、数多くの ASD に関連する遺伝子が同定されてきた。重要なことに、これらの多くはシナプスに関連した遺伝子であることが知られている。さらに、それらの遺伝子に変異を持ったマウスの中には、シナプスの発達・形態・機能の異常と ASD 類似の行動を示すものが報告されている。これらから、ASD の原因のひとつとして、シナプス異常が考えられている。しかし、シナプス異常と ASD 類似の行動異常との因果関係は、不明な点が多い。また、多くの 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は明らかでない。さらに、前頭前野が ASD に関連すると考えられているが、これを支持する動物実験のデータは十分ではない。

本研究では、マウスの前頭前野において、ASD 関連候補遺伝子のシナプス機能に対する役割を定量的に解析し、さらに ASD 類似行動との関連を評価できる実験系を確立することとを目的とした。このために、ASD に関連する脳領域として前頭前野に着目し、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) 遺伝子に焦点を当てた。マウス前頭前野で CNTNAP2 に対する RNA 干渉ノックダウンを行い、前頭前野のシナプス機能を検討し、CNTNAP2 ノックダウンマウスにおいて行動テストバッテリーを行った。その結果、CNTNAP2 をノックダウンした細胞ではシナプス伝達に変化し、マウスの社会的行動に異常が認められた。

さらに、同様の実験系を用いて、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。このために、機能未知の ASD 関連候補遺伝子である Abelson helper integration site-1 (AHI1) に注目した。AHI1 をノックダウンした前頭前野の細胞においてシナプス発達・機能の異常を調べ、マウスの ASD 類似行動を含む行動異常を検討した。さらに、シナプス機能異常を回復させる薬物を AHI1 ノックダウンマウスに投与した場合の、シナプス機能と ASD 類似行動を評価し、これらに相関があることを見出した。