

審査の結果の要旨

氏名 柏井洋文

本研究は結節性硬化症 (tuberous sclerosis complex: TSC) に合併する自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder: ASD) などの精神神経症状の病態解明および治療を目指して、モデルマウスを用いて行動薬理的解析と遺伝子発現解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. TSC の 2 つの原因遺伝子である *TSC1* と *TSC2* の関係性を調べるために、*Tsc1* および *Tsc2* のダブルヘテロ遺伝子欠損マウスを作製し、社会性行動の表現型解析を行ったところ、ダブルヘテロ遺伝子欠損マウスは *Tsc2* のシングルヘテロ遺伝子欠損と類似しており、2 つの遺伝子の相加的影響は明らかではなかった。遺伝子発現の変化では *Tsc1* と *Tsc2* のヘテロ欠失の相加的な影響が示された。
2. *Tsc1* および *Tsc2* のダブルヘテロ遺伝子欠損マウスとシングルヘテロ遺伝子欠損マウスにおいて社会性行動の障害は mTOR 阻害薬であるラパマイシンにより等しく改善された。このラパマイシンの効果のメカニズムに関して、行動の改善と連動して変動している遺伝子に着目したところ、“STAT3, IRF1, IRF4, IL-2R alpha chain, IFN-gamma”のネットワークに共通してエンリッチしていた。TSC 患者の中枢神経病変においてリン酸化 STAT3 が上昇している既報告の所見ともあわせて *Tsc* 変異マウスの社会性障害の病態には神経炎症のメカニズムの関与している可能性が示唆された。
3. 唯一共通して変動していた遺伝子は *Pdlim2* (PDZ and LIM domain protein2) で、“STAT3, IRF1, IRF4, IL-2R alpha chain, IFN-gamma”ネットワークの一構成要素であることから、*Pdlim2* が TSC の中枢神経病態に関与している可能性が示された。
4. ASD のモデルとしての *Tsc* 変異マウスにおける mTOR 阻害薬の長期的な効果および影響を評価するために *Tsc2* ヘテロ遺伝子欠損マウスにおいてラパマイシンの 14 日間の継続投与を行ったところ、2 日間投与同様に社会性行動の改善効果は持続していた。また *Tsc2* ヘテロ遺伝子欠損マウスにおいて増加していた脳重量が減少しており、mTOR 阻害薬には脳重量の増加を補正する作用があることが示された。また脳重量の減少とともに変動していた遺伝子は主に翻訳に関わる遺伝子が多く認められた。
5. しかし同時に既報告同様に、胸腺や脾臓の退縮を認めており、脳への効果だけではなく、全身に及ぼす影響も考慮して mTOR 阻害薬の投与方法を検討する必要性があることを再確認した。
6. TSC は乳幼児期からてんかんと ASD 症状を呈するため早期の治療的介入が求められる

ているため、*Tsc1* および *Tsc2* のヘテロ遺伝子欠損マウスが TSC の幼若期から青年期の精神神経症状の表現型の動物モデルとなるかどうかを解析した。幼若期のけいれん閾値の評価のため NMDA、カイニン酸およびペンチレンテトラゾールによりけいれんを誘発したが野生型と変異マウスで差は認めなかった。また発達マイルストーンにおいても差は認めなかった。しかし成獣のヘテロ変異マウスで認める社会性相互作用の低下は4週齢においても認め、その社会性の低下はラパマイシンにより改善することが確認され、*Tsc1* および *Tsc2* のヘテロ遺伝子欠損マウスが青年期の ASD モデルとして有用であることが示された。

以上、本論文は *Tsc1* および *Tsc2* 遺伝子が遺伝子発現レベルにおいて相加的な影響を及ぼすこと、TSC の社会性障害の病態に STAT3 を介する神経炎症のメカニズムが関与している可能性があること、mTOR 阻害薬の継続投与により行動の改善とともに脳重量が減少することを明らかにした。本研究は TSC に合併する精神神経症状の病態解明および mTOR 阻害薬の臨床応用において重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。