

## 審査の結果の要旨

氏名 一色真明

本研究は、哺乳類大脳皮質において、生後発達期の神経回路形成機構及び自閉症のシナプスレベルでの病態を解明するため、二光子励起顕微鏡を用いた発達期大脳皮質の *in vivo* 観察を行い、下記の結果を得ている。

1. 子宮内電気穿孔法を用いて、マウス大脳皮質 2/3 層の錐体細胞に蛍光タンパク質で標識したシナプス後部に特徴的な分子である PSD-95 と gephyrin をそれぞれ遺伝子導入した。それら分子と樹状突起スパインを指標として、二光子励起顕微鏡を用いて発達期の興奮性シナプス動態を *in vivo* で観察する実験系を確立した。
2. 生後 2 週齢から 8 週齢までのマウスを上記の方法で観察を行った。その結果、生後発達初期は PSD-95 を持つ樹状突起スパインの形成と除去が活発に繰り返されており、一方で成熟した個体ではシナプスは安定に存在していた。また、発達期のシナプス数の増加は、単純増加ではなく活発に生じるシナプスの形成と除去のバランスで制御されていることが示された。
3. gephyrin を視床から投射を受けるスパインのマーカーとして用いたところ、視床からの入力と受ける 2/3 層錐体細胞のスパインは発達期でも大きく安定で、皮質からの入力を受けるスパインとは動態が異なることが示された。
4. patDp/+マウス、NLG3 R451C マウス、BTBR マウスという遺伝的背景の異なる 3 種類の自閉症モデルマウスについて、PSD-95 を指標とした発達期の *in vivo* 観察を行った。その結果いずれのモデルマウスにも共通して興奮性シナプス動態が亢進していることが示された。
5. 自閉症モデルマウスでみられた興奮性シナプス動態の亢進は皮質間の入力を受けるスパインでのみ見られ、gephyrin を指標とした視床からの入力を受けるスパインでは動態に差は見られなかった。

以上、本論文は生後発達期大脳皮質 *in vivo* 観察に成功し、興奮性シナプスの動的な形成と除去バランスが生後発達期のシナプス増加に寄与していることを明らかにした。自閉症モデルマウスではこの形成と除去のバランスは変わらずに、形成・除去が共に亢進するというシナプス動態異常が 3 種類の異なる自閉症モデルマウスに共通して存在することを示した。こうした結果は自閉症の発症には特定の神経回路のシナプス動態異常が関与していることを示唆している。本研究はこれまで知見の乏しかった、哺乳類生後発達期の神経回路形成機構および自閉症の病態解明に重要な貢献をなすと期待され、学位の授与に値するものと考えられる。