

審査の結果の要旨

氏名 渡邊 将

本研究はダウン症候群で見られる精神発達遅滞の背景にあるシナプス伝達の異常を検討し、その責任遺伝子が含まれる染色体領域を明らかにするため、重複領域が異なる 3 種のダウン症モデルマウス（最も重複領域が大きいマウス：大領域マウス，重複領域が中程度のマウス：中領域マウス，最も重複領域が小さいマウス：小領域マウス）を用いて電気生理学的な解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 大領域、中領域、小領域マウスのいずれのモデルマウスでも、野生型と変異型で長期増強に有意な差は検出されなかった。しかし、大領域及び中領域マウスでは変異型のテタヌス刺激時の脱分極（**Depolarization envelope**）が後期相で有意に抑制されていた。これに対し、小領域マウスでは、遺伝子型間で同程度の **Depolarization envelope** が得られた。従って、**Depolarization envelope** の後期相減弱という表現型の責任遺伝子は、大領域及び中領域マウスの重複領域に含有されるが、小領域マウスの重複領域には含まれないということが示唆された。
2. **C57BL/J** マウスでピクロトキシン及び **CGP55845** 存在下で **Depolarization envelope** を記録した。前者は **GABA<sub>A</sub>** 受容体の阻害剤、後者は **GABA<sub>B</sub>** 受容体の阻害剤であるが、ピクロトキシン存在下での **Depolarization envelope** の後期相は、コントロール群と同程度であった。これに対し、**CGP** 存在下では、コントロール群と比較して、後期相が有意に増大した。この結果は、**GABA<sub>B</sub>** 受容体が **Depolarization envelope** の後期相を制御し得るということを示唆している。
3. 中領域マウスの野生型及び変異型で、**CGP** 存在下で **Depolarization envelope** を記録した。**CGP** 存在下では、中領域マウスの遺伝子型間で **Depolarization envelope** の後期相に有意な差は見られなかった。従って、中領域マウスの変異型で見られた **Depolarization envelope** の後期相減弱は、**GABA<sub>B</sub>** 受容体によって制御されている可能性が考えられた。さらに、ホールセル法により **GABA<sub>B</sub>** 受容体を介した電流と **AMPA** 受容体を介した電流の比 (**I/E** 比) を算出したが、中領域マウスの変異型で **I/E** 比が増大する傾向が見られたため、中領域マウスの変異型では、**GABA<sub>B</sub>** 受容体の機能または数が亢進している可能性が高い。また、小領域マウスでも **CGP** 存在下での **Depolarization**

envelope が遺伝子型間で同程度であり、I/ E 比も遺伝子型間で同程度であったため、GABA<sub>B</sub> 受容体による抑制の亢進は小領域マウスでは起こっていないと考えられる。

4. 小領域マウスからカルボニル還元酵素をコードする遺伝子を 2 倍体に戻した 2 コピーマウスを用いることで、中領域マウスの変異型で見られた Depolarization envelope の後期相減弱という表現型がレスキューされるか調べた。2 コピーマウスでは、Depolarization envelope の後期相が野生型と同程度にまで回復した。従って、カルボニル還元酵素がダウン症モデルマウスで見られる GABA<sub>B</sub> 受容体を介した過抑制の原因である可能性が高い。

以上、本論文はで、ダウン症モデルマウスで見られる GABA<sub>B</sub>R を介した過抑制の責任遺伝子を大幅に限局化することに成功し、ダウン症治療のための基礎データを獲得することができた。ダウン症候群で各症状の責任遺伝子が明らかになっていないことはダウン症候群の治療法開発において非常に大きな問題であったため、本研究が今後、ダウン症候群の治療法の開発に寄与する可能性も考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。