

## 博士論文（要約）

論文題目     ダウン症モデルマウスにおける抑制系の異常の同  
定とその責任遺伝子に関する研究

氏   名     渡邊 将

ダウン症候群は、ヒト 21 番染色体の 3 倍体化に起因する先天性疾患である。先天性心疾患や難聴、精神発達遅滞など多様な症状を呈することで知られている。中でも精神発達遅滞の発生頻度は、遺伝子疾患及び染色体異常による疾患の中ではダウン症候群で最も高いとされており注目を集めている。ヒト 21 番染色体の中でもダウン症責任領域 (DSCR) と呼ばれる領域の 3 倍体化がダウン症における学習能力低下の原因ではないかと考えられているが、明確な証拠は示されておらず、発症の詳細な分子機構や原因遺伝子はいまだ特定されていない。ヒト 21 番染色体はマウス 16 番染色体に相当する。我々は DSCR を含み、更に相互に一部重複するが大きさのそれぞれ異なる 16 番染色体の一部を有する 3 種のモデルマウスを入手し、ダウン症候群で見られる精神発達遅滞の背景となる分子機構を検討し、さらに、その責任遺伝子の特定を試みた。これらのマウスで長期増強 (LTP) を誘導した結果、野生型と各変異型で増強率に差は見られなかった。しかし、テタヌス刺激時の脱分極を解析した結果、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体 B ( $GABA_B$ R) を介したシナプス伝達抑制が中程度の大きさの領域を有する (中領域) マウスで亢進しているのに対し、最も小さい領域を有する (小領域) マウスでは  $GABA_B$ R を介する抑制の亢進は見られなかった。このことから、 $GABA_B$ R を介した抑制の亢進をもたらした責任遺伝子は、中領域マウスの重複領域には含まれるが、DSCR には含まれないということが示唆された。このように、本研究では、ダウン症モデルマウスで見られる  $GABA_B$ 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。