

1. 所属機関・職名・氏名:

慶應義塾大学医学部生理学・助教(特任)・大塚 信太郎

2. 研究課題名:

ヒト発達障害モデルのiPS細胞の立体凝集培養による大脳皮質シナプス形成の破綻機構の解析

3. 米国側研究機関・共同研究者:

Northwestern University, Department of physiology
Department of neurobiology, Feinberg school of medicine
Anis Contractor

4. 派遣期間: 西暦 18年 8月 14日～ 18年 12月 24日

5. 研究の概要, 成果および意義(1000字):

派遣先機関へ着任後間もなく、成体内での神経活動を自由行動下でイメージングできる最新のヘッドマウント型超小型顕微鏡技術(miniscope)の技術が確立されたこと、さらに派遣先機関で新たに確立された自閉症モデルマウスがパイロット実験において自閉症の表現型を持つ可能性が高い事が示された。この2つを組み合わせれば自閉症モデル動物が自閉症特有の行動中にどのような神経活動パターンの異常を示すか明らかにでき、iPS細胞を用いた研究より自閉症の発症機序についてより多くの知見をもたらす可能性が高いと考えられたため私はこの研究を行うことになった。

自閉症のコアフェノタイプである社会性の低下や執着行動がどのような神経活動異常によって引き起こされるか理解するためにはこれらの行動の異常が再現性良く見られ、かつminiscopeをマウスに装着した状態で解析できる行動解析系が必須である。しかし派遣先機関で新たに確立された自閉症モデルマウスである *Cacna1d* G407Rマウス(電位依存性カルシウムチャネルCav1.3の $\alpha 1$ サブユニットである *Cacna1d*にG407R変異を持つ)は自閉症の表現型の一つである反復行動の上昇を示すことは分かっていたが、社会性や執着行動については明らかでなかった。そこで私はこれらの表現型を評価でき、かつminiscopeと相性が良い行動解析系の探索および確立を行った。その結果、Reciprocal social interaction testおよびPlace preference testにおいてG407Rマウスが社会性の低下および執着行動をそれぞれ示すことが明らかとなった。Reciprocal social interaction testはまだ会ったことの無いマウス同士がお互いにどれだけ積極的にコンタクトを取るかを調べることで社会性を評価する課題である。私はこの解析においてG407Rマウスが相手のマウスへ積極的にコンタクトする時間が野生型マウスと比べて有意に減少し、社会性が低下していることを明らかにした(図1)。Place preference testはオペラント条件付けを利用した執着性を調べる解析であり2つあるパネルの内1つを正解とし、正解のパネルをタッチすることで水が報酬として与えられる。このルールを学習後、正解と不正解を入れ替えることによりどれだけ素早く新しいルールに適応できるかを調べることで執着性を評価できる(図2)。この課題を行ったところG407Rマウスは最初のルールは正常に学習できるものの(図3A)、新しいルールへの適応が野生型マウスより有意に遅いことが明らかとなった(図3B)。派遣期間終了後も引き続き派遣先研究機関での研究が継続できることになったため、今後はminiscopeを用いてこれらの課題中にどのような神経活動パターンの異常を示すか明らかにしていく予定である。

6. その他(実施上の問題点, 特記事項)

特になし

◎参考資料があれば、添付ください。

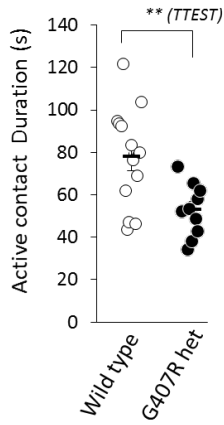


図1 Reciprocal social interaction testで積極的にコンタクトを取った時間。G407R ヘテロマウスは野生型と比べて自分からアプローチしたコンタクト時間が有意に低下した。

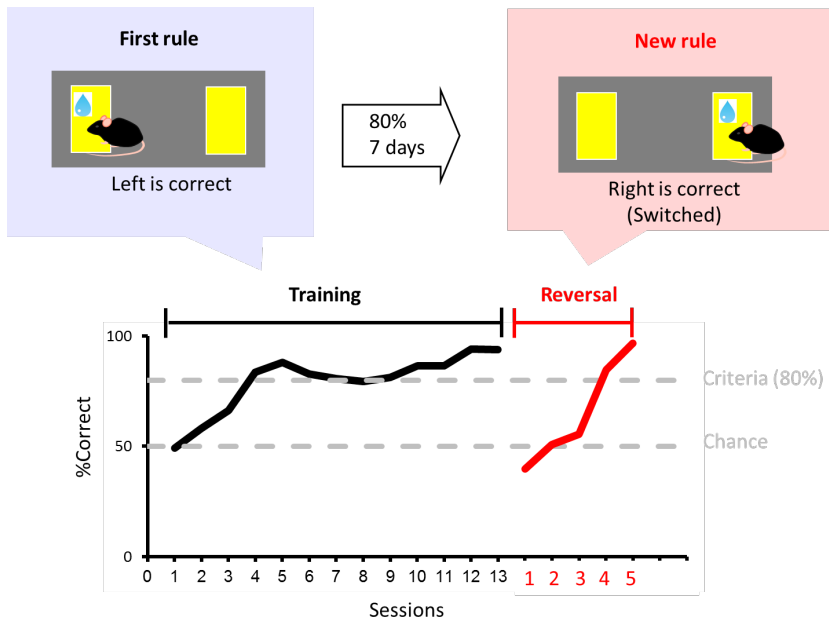


図2 Place discrimination task の概要。この例では左のパネルを正解だと学習させ、その後正解を右側に切り替えている。

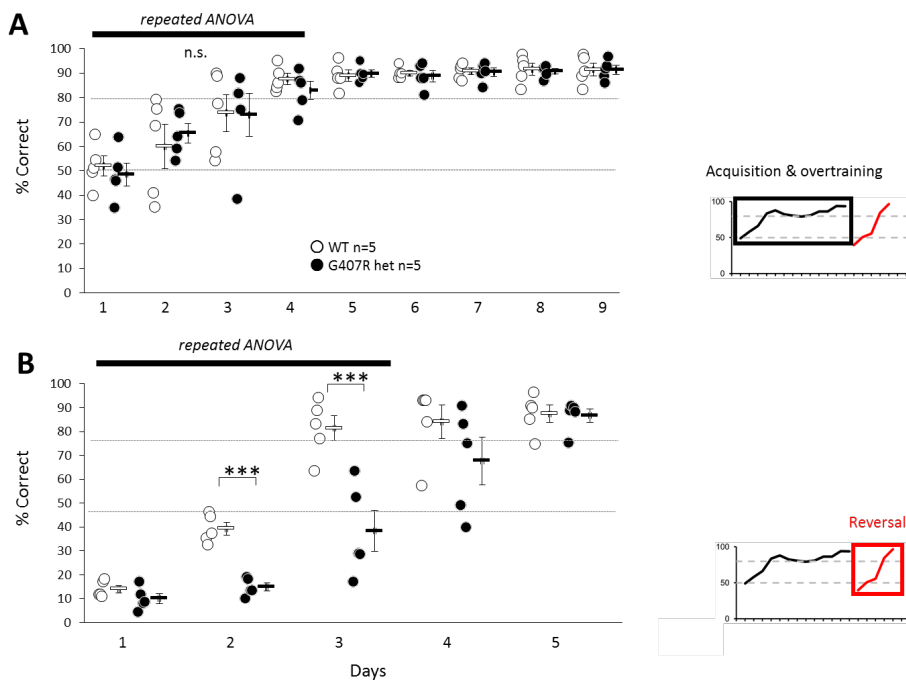


図3 Place discrimination task の結果。G407R マウスは最初のトレーニングでは正常な学習を示したが(A)、正解位置が入れ替わった後の学習速度は野生型より有意に低かった(B)。