

研究成果報告書の概要

講座等名	生物学教室	事業推進者名	平野 伸二
所属部門	神経部門		
分担研究課題	神経系形成におけるプロトカドヘリンの機能と役割の解明		
キーワード	プロトカドヘリン、自閉症、行動解析		
講座内の本プロジェクト参加研究者数			4名
研究組織（本プロジェクトに参加する研究者、大学院生等のリストおよびそれぞれの役割）			
<p>平野 伸二（教授） プロトカドヘリンノックアウトマウスの行動解析</p> <p>佐藤 泰史（助教） プロトカドヘリンノックアウトマウスの組織解析</p> <p>岡野 圭子（講師） プロトカドヘリンノックアウトマウスの組織解析</p> <p>林崎 俊伍（学部学生） プロトカドヘリンの発現と分布の解析</p>			

研究成果の概要（平成 29・30 年度の研究成果について）

本研究は、自閉症関連遺伝子であるプロトカドヘリン分子群の神経系における役割と精神疾患との関連をノックアウトマウスを用いて解明することを目的とし、H28 年度から研究を継続している。

1) 自閉症関連遺伝子プロトカドヘリン9の解析

まず、プロトカドヘリン9ノックアウトマウスの解析では、脳室が大きくなっていることがわかったが、大脳皮質の錐体ニューロンのスパイン形成など脳組織での大きな形態異常は観察できなかった。次に、ノックアウトマウスの行動解析を理化学研究所の若菜成晴博士と古瀬民生博士と共同研究を行い、新奇物体を避けたり、オープンフィールドで中心での滞在時間が短いなど、情動行動の亢進が見られた（図1、2017年米国神経科学会発表）。

2) プロトカドヘリン1の解析

プロトカドヘリン1のノックアウトマウスにおいても若菜博士らと共同研究で行動解析を行い、社会性が上昇していることや情動性が喚起させる状況での活動量が上昇することが明らかになった（2018年米国神経科学会発表）。

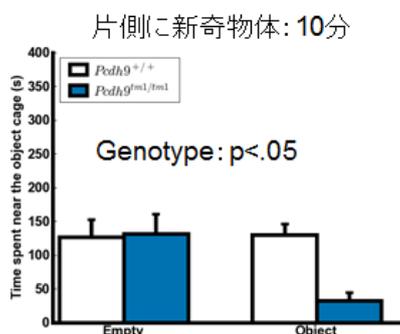


図1 Pcdh9 KO マウスでは新規物体を避ける

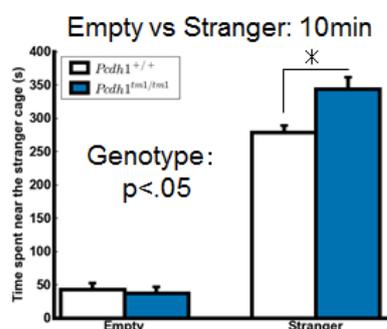


図2 Pcdh1 KO マウスでは社会性が亢進する

3) 自閉症関連遺伝子プロトカドヘリン10の解析

プロトカドヘリン10については、まず東京医科歯科大学杉原泉教授と小脳における発現パターンについての共同研究を行った。その結果、プロトカドヘリン10がプルキンエ細胞のサブセットに発現し、胎児期のプルキンエ細胞の再編が成体での配列パターンの形成に重要であることがわかった

(Vibulyaseck et al. 2017)。さらに、下オリーブ核から投射からの小脳皮質への投射との相関があることが明らかになった (Sarpong et al. 2018)。また、米国ペンシルベニア大学 Siegel 教授との共同研究では、プロトカドヘリン10ヘテロマウスにおいて、GABA を介する興奮/抑制のバランスが異常になり、 γ 波が低下していることが明らかになった (Port et al. 2018)。

4) プロトカドヘリン11の解析

理化学研究所と共同研究を行い、ノックアウトマウス (ヘミ接合体) の行動解析を行った。その結果、情動性や社会性の行動には影響なく、暗期の活動性が上昇しているデータが得られた