

What's new? 一研究室探訪一

信州大学医学部分子細胞生理学教室

田淵 克彦

基礎医学系分子細胞生理学教室の田淵克彦と申します。私は平成24年9月に着任し、基礎医学棟3階で教官スタッフおよび学生とともにシナプス機能と精神疾患、特に自閉症との関係について、マウスモデルを用いて研究を行っております。本企画は、研究室紹介というよりも研究内容の紹介ということですので、研究室のメンバーの紹介やラボの雰囲気については割愛させていただきます。

自閉症は、社会的コミュニケーションおよび相互関係における持続的障害、限定された反復する様式の行動、興味、活動の異常を特徴とする神経発達障害で、患者の一部でサバン症候群に代表される単純記憶力の亢進が見られることが知られています。原因はいまだに特定されておらず、生物学的診断法や特異的な治療法が存在しないため、患者および家族は一生涯、病気に苦しめられる状況にあります。自閉症は、基本的には遺伝学的要因による先天性脳機能障害です。他の疾患に自閉症状が合併する、いわゆる症候群性自閉症の中には、原因遺伝子が特定されているものがある一方、自閉症症状そのものが主である非症候群性自閉症に関しては、明確な原因遺伝子は見つかっておりませんでした。非症候群性自閉症の場合、必ずしもメンデル型遺伝を示すわけではなく、同一家系に複数の自閉症患者がいる場合でも症状に開きがあるなど、多くのものが複数の遺伝子異常の総合的結果による多因性遺伝性だと考えられています。このことが逆に、自閉症の原因を単一遺伝子に絞って分子病態学的に原因を解明することを困難にしています。

2000年以降、ヒトゲノムプロジェクトの完了に伴い、疾患遺伝子の原因遺伝子のスクリーニングが世界各国で数多く行われるようになりました。この中で、2003年に、フランスのグループが自閉症患者の兄弟から、シナプス接着因子である neuroligin-3 遺伝子の点突然変異を同定しました。これは、非症候群性自閉症の原因になり得る単一遺伝子の変異を発見した世界で最初の報告でした。私はこの発見以前より、neuroligin とシナプス機能との関係に関する研究を行っていたことから、neuroligin と自閉症との関係を突き詰めることを決意し、この点突然変異を有する knock-in マウスを作成し、解析を行いました。このマウスは、行動学的に自閉症で特徴的な社会的相互作用の障害と学習記憶能力の亢進が見られ、この発見は単一遺伝子の変異が非症候群性自閉症の原因となり得ることを動物モデルで示した世界で最初の仕事となりました。このマウスの大脳皮質のニューロンのシナプス機能を電気生理学的に解析したところ、このニューロンでは抑制性シナプス機能が亢進しており、抑制性シナプス伝達物質受容体である GABA 受容体の遮断薬を投与すると、このマウスの社会的相互作用の異常が改善されたことから、このマウスでは大脳皮質の抑制性シナプス機能の亢進が自閉症の原因と関係していることを見出しました。また、海馬のニューロンにおいては、シナプスの成熟が障害され、未熟なシナプスが成長後にも維持されていて、その分、シナプスの可塑性が亢進していることも発見しました。このことから、自閉症の病態モデルとして、シナプス分子の遺伝子異常によって、シナプスの正常な成熟が阻害され、これによって自閉症特有の単純記憶の亢進が引き起こされるとともに、興奮性、抑制性シナプス機能のバランス異常が起こって、成長とともに獲得すべき社会性が障害されるという仮説を導きました。

私たちは現在、子宮内エレクトロポレーション法という技術を立ち上げ、マウスの脳内の特定のニューロンに発現ベクターを導入する手法をルーチン化しております。この技術を用いて、shRNA コンストラクト導入による目的遺伝子の発現抑制や、CRISPR/Cas ベクター導入による単一ニューロンでのゲノム編集を日常的に行っております。これと、パッチクランプ法を用いた単一ニューロンでの電気活動や遺伝子発現の解析、また、蛍光タンパク質導入によるシナプスの形態解析を行っており、これらによって自閉症関連遺伝子や疾患モデルマウスのシナプス機能を解析しているところです。私たちは常に学生や共同研究者を歓迎しておりますので、私たちの研究に興味のあるかたは、いつでも連絡していただければ幸いです。