

**【目的】** 高齢化社会が進む中で、認知症患者の増加は社会問題となっている。認知症の中核症状は進行性の学習・記憶の障害であり、日常生活に支障をきたすこともある。初期の段階では記憶障害の程度は軽いため、この時点で進行を抑制することが望まれるが、頭部 MRI 画像や CT 画像などで異常を発見出来るのは中後期となってしまふ。近年、認知症患者と診断される数年前の時点でも空間認知・空間弁別（短期記憶）などの高次機能が低下することが報告された。学習・記憶の基盤となる細胞レベルの素過程は神経細胞間の信号伝達が持続的に向上する現象、長期増強（LTP）である。神経細胞同士はシナプス結合を介して情報のやり取りをしており、LTPに伴い樹状突起棘（スパイン）の機能とその協調性が制御されることが重要であり、シナプス後部の分子構築が動的なアクチン細胞骨格と学習・記憶関連分子の活動依存的局在変化の相互作用により規定されることが示されている。セプチン細胞骨格は 14 種類のサブユニットからなる細胞分裂蛋白質として発見され、最終分化した神経系で最も高発現し、アルツハイマー病（Kinoshita et al., *Am J Pathol* 1998）のような神経疾患にも関与することが示唆されている。我々は、特定のセプチンサブユニットがニューロンの形態形成には関与しないものの空間弁別処理に重要な役割を持つことを見出した。空間弁別の中枢は海馬歯状回であることが組織破壊実験や LTP 阻害実験から示され（McHugh et al. *Science* 2007）、空間弁別の基盤となる分子メカニズムの解明が期待されている。しかしながら、これまでの実験結果はセプチン慢性欠損マウスを使用しており領域特異性については確認出来ていない。そこで本研究ではセプチン欠損/野生型マウスの歯状回における局所的セプチン補填/枯渇が空間弁別障害を救済/再現するかを精査することを目的とした。

**【方法】** 歯状回選択的セプチン補填：セプチンと発現モニタリング用 GFP を共発現するアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターと、GFP のみを発現する対照ベクターを調製し、セプチン欠損マウスの両側歯状回に脳定位固定装置を用いて注入した。歯状回選択的セプチン枯渇：セプチンを標的とする shRNA と発現モニタリング用 GFP を共発現する AAV ベクターと標的配列部分をスクランブルした対照ベクターを調製し、培養細胞での動作確認の後、野生型マウスの両側歯状回に注入した。空間弁別試験：Day1：実験群・対照群の各々を 2 群に分け、素材と床面積が共通で形状のみ異なる 2 つの箱（立方体、円筒）のいずれかにマウスを入れて箱の中を探索させ、移動距離を計測した。Day2：Day1 とは異なる箱での移動距離を計測した。移動距離の比を算出し検定を行った。

**【結果】** セプチン欠損マウスでの歯状回選択的セプチン補填実験では、新奇空間での探索行動はレスキュー群が有意に高かった（ $72 \pm 5.3\%$  vs.  $93 \pm 8.7\%$ ,  $p < 0.05$ ,  $n = 7, 7$ ）。野生型マウスでの歯状回選択的セプチン枯渇実験では、セプチン欠乏群が有意に低かった（図： $76 \pm 3.4\%$  vs.  $59 \pm 2.8\%$ ,  $p < 0.01$ ,  $n = 8, 11$ ）。

今回の実験から、歯状回においてセプチンが発現することが空間弁別に必要であることと、セプチン欠損マウスの空間弁別障害の正常化には歯状回に局限したセプチンの発現で十分であることが検証できた。

セプチンを海馬歯状回選択的に枯渇したマウスの空間弁別試験結果

