

**【目的】** 本研究では、遺伝性が強いとされている自閉スペクトラム症や統合失調症に着目し、それらの病態の解明や発症関連遺伝子の同定を目指した。これまでに、自閉スペクトラム症や統合失調症のヒト患者の組織を用いた大規模な遺伝子解析で、多数の遺伝子が病態に関与することが示唆されている。しかし、それらの遺伝子変異が神経細胞においてどのような機能的な異常を引き起こし、自閉スペクトラム症や統合失調症の発症にどれだけ影響を及ぼすのかよくわかっていない。これまでのモデル動物を用いた研究は自閉スペクトラム症や統合失調症の病態や発症原因として、神経細胞のシナプス機能異常がある可能性を示している。そこで本研究では、シナプス異常と行動異常を指標にそれらの精神疾患関連遺伝子の機能を解析することで遺伝子—シナプス—行動の関係を明らかにし、自閉スペクトラム症や統合失調症の病態や発症メカニズムの解明に貢献することを目指した。

**【方法】** この目的を達成するために、神経回路やシナプスの分子メカニズムが比較的良く調べられており、筆者が研究してきた小脳の登上線維—プルキンエ細胞シナプスと大脳皮質前頭前野シナプスを研究対象とした。小脳や大脳皮質前頭前野は精神疾患との関連が多く報告されており、遺伝子—シナプス刈り込み—精神疾患の三つの関連を調べるために最も適した神経系である。

**【結果】** 本研究では、遺伝子—シナプス—精神疾患の関係を明らかにし、遺伝子異常によるシナプスの破綻が精神疾患様行動を引き起こすか検証するために、以下二つの研究開発項目に分けて進めた。1. シナプス異常を引き起こす精神疾患リスク遺伝子の同定：本研究では、精神疾患への関与が示唆されているエピジェネティック遺伝子群とレトロトランスポゾン LINE1 に着目し、それらの遺伝子をノックダウンした時のシナプス異常を解析した。その結果、ヒトで統合失調症のリスク遺伝子として知られている遺伝子 *SETD1A* をノックダウンしたときに神経細胞同士の機能的な結合を反映する興奮性のシナプス伝達が低下することを見出した。2. 精神疾患様行動に関わる遺伝子の同定：遺伝子 *SETD1A* の変異マウスを作製し、行動を調べた結果、統合失調症の陽性症状に関連する活動量の上昇、陰性症状の一部を反映する社会性行動の低下、認知機能障害の一つである作業記憶障害、意欲の低下に関連した回避行動の異常など、統合失調症の臨床的特徴をより幅広く再現することを見出した。統合失調症を含む精神疾患の発症原因の一つと考えられているヒストン修飾と、脳内遺伝子発現、シナプス機能、行動との関係を解明したことで、統合失調症の病態解明や治療戦略の開発に貢献することが期待される。

#### Setd1a 変異マウスにおけるシナプスと社会性の低下

