

【目的】自閉症が先天的な発達障害である点より、大規模遺伝子スクリーニングが精力的に行われ、Shank ファミリーなど数多くの原因遺伝子が同定された。それらの遺伝子の大半は、樹状突起スパイン（以下、スパインと表記）やシナプス形成に関与する、脳に広範に発現している分子をコードしていた。スパインは樹状突起にある棘状構造で、その構造上に興奮性シナプスが形成される点より、情報処理を行うための物理的な「足場」だと考えられている。以上の点より、自閉症病態の原因は、特定脳領域のスパインの形成異常の結果、適切な社会性行動を発現するための情報処理が行えなくなったことに起因すると推測されるが、「どの脳領域のスパイン形成異常が、どのようにして自閉症という病態を引き起こすのか」という本質的な問いは未だ解けていない。本研究では、社会性記憶に関与する海馬腹側 CA1 (vCA1) 領域に注目して、自閉症の病態解明を目指した。

【方法】本実験では、野生型マウス、および、自閉症モデルである Shank3-ノックアウト (KO) マウスを用いて、社会性行動中 (Online セッション)・その後の睡眠中 (Offline セッション) の vCA1 ニューロンの *in vivo* 電気生理学的な活動の解析を行った。Online セッションでは、テストマウスの行動と共に、vCA1 ニューロンの活動を記録し、その両方のデータをもとに社会性記憶ニューロンを同定した。Offline セッションでは、シャープウェーブリップル波 (SPWR) の解析を行った。

【結果】ヒト臨床研究により自閉症患者は社会性記憶が低下することが報告されている。そこでまず、自閉症モデル Shank3-KO においても社会性識別テストによって社会性記憶を検証したところ、Shank3-KO は既知のマウス A にも未知のマウス B にも同程度接近し、社会性記憶に異常があることが分かった。さらに、Online セッション中の vCA1 ニューロンの活動を調べたところ、野生型マウスで観察されるような社会性記憶形成に依存したマウス A ニューロンの形成は見られないことがわかった。また、Offline 中の SPWR についても解析したところ、Shank3-KO では SPWR のピークアンプリチュードが低いことが分かった。さらに、アンプリチュードの強度ごとの SPWR のイベント数をカウントしたところ、Shank3-KO マウスでは強い SPWR の数が野生型よりも有意に少ないことがわかった。SPWR は記憶の定着に必須であることが、海馬背側 CA1 ニューロンの空間記憶タスクの研究で明らかになっている。本研究により、社会性記憶においても vCA1 ニューロンの SPWR が記憶定着に関与していることが示唆された。現在は、自閉症治療薬として期待されているオキシトシンシグナルと、上記異常の関係性について検証を行っている。

社会性行動社会性行動中 (Online セッション)・その後の睡眠中 (Offline セッション) の vCA1 活動記録

