

140 <b>ダウン症モデル脳における抑制性神経細胞の機能解析</b>	倉林 伸博
-------------------------------------	-------

**【目的】** ダウン症はヒト第 21 番染色体の三倍体化（トリソミー）によって誘発され、およそ 700～800 人の新生児あたり 1 人の割合で発症する。ほぼ全てのダウン症患者は知的障害を呈し、これに伴って脳の発生異常が認められることから、この発生異常が知的障害などの脳機能異常に寄与していると考えられている。これまでに私たちは、ダウン症モデルマウスを用いた研究から、大脳新皮質において興奮性の神経細胞の産生異常が引き起こされるメカニズムの一端を解明してきた。しかしながら一方で、ダウン症モデルマウス脳における抑制性の神経細胞（インターニューロン）の産生や機能の異常はほとんど理解されていない（図）。これを明らかにすることは、ダウン症において知的障害などの脳機能障害が引き起こされる機序の理解の前進に寄与すると期待できる。そこで本研究では、ダウン症モデルマウスの発生期大脳新皮質におけるインターニューロンの異常を明らかにすることを目的とした。

**【方法】** 胎児期の大脳新皮質におけるインターニューロンを可視化するため、Nkx2.1-CreER マウスと Cre の活性依存的に TdTomato を発現するマウス（Ai9 マウス）を掛け合わせたマウスを使用した。このマウスとダウン症モデルマウス（Ts1Cje）とをさらに交配させることで Ts1Cje 胎仔脳におけるインターニューロンを可視化し、その大脳新皮質における分布を定量した。また一方で、成体脳におけるインターニューロンの分布を解析するため、Ts1Cje 成体脳の切片をインターニューロンのマーカー分子に対する抗体を用いて免疫染色し、各サブタイプのインターニューロンの分布を定量した。

**【結果】** Ts1Cje の胎仔を用いた解析から、胎児期の大脳新皮質において、移動中のインターニューロンの分布が異常になっていることを見出した。具体的には、脳室側の領域に存在するインターニューロンの割合が、Ts1Cje において増加していることが判明した。また一方で、Ts1Cje の成体脳の大脳新皮質においてインターニューロンのマーカーの一つである PV を発現する細胞の分布が変化していることが明らかになった。具体的には、第 2/3 層に位置する PV 陽性細胞の割合が減少していたのに対し、第 5 層に位置する PV 陽性細胞の割合が増加していた。

ダウン症の大脳新皮質における発生異常（モデル）

