

## 論文内容の要旨

氏 名	山口 泰成
<p>題 名 NARP-related alterations in the excitatory and inhibitory circuitry of socially isolated mice: developmental insights and implications for autism spectrum disorder</p> <p>(和 訳) 社会的隔離マウスの興奮性・抑制性回路における NARP に関連した変化： 自閉スペクトラム症の病態に対する発達上の洞察と示唆</p> <p>脳発達の重要な時期（臨界期）にネグレクト等の社会的孤立に暴露されると、前頭前野（PFC）の構造と機能に深刻な影響が及ぶことがげっ歯類とヒトの研究により示されている。この影響は、改善された環境に戻っても回復が困難であり、神経発達症や統合失調症などの精神疾患の発症や症状悪化のリスク因子となる可能性があることがわかっている。</p> <p>当教室では、マウスを離乳後 2 週間社会的に隔離することにより、成体期に PFC の機能障害を引き起こすこと、またその障害は隔離飼育直後から興奮性ニューロンと抑制性ニューロンの電気生理学的変化によって観察されることを明らかにしている。しかし、興奮性ニューロンと抑制性ニューロンに対する生理学的変化が、PFC の機能障害がどの程度、どのような分子機序によって起こるのかは、まだ解明されていない。</p> <p>NARP (neuronal activity-dependent pentraxin) は、興奮性の錐体ニューロンから分泌され、抑制性ニューロンの重要なサブタイプであるパルブアルブミン陽性ニューロン (PV ニューロン) の興奮性入力を調節し、PV ニューロンの活動性を規定する。統合失調症を始めとする精神疾患における PFC での PV ニューロンの機能とともに NARP 発現が変化していることが報告されていることから、臨界期における社会的孤立による PFC 内の神経回路の変化に、NARP が寄与することで精神疾患の病態基盤に関与している可能性は高い。</p> <p>今回、幼若期隔離マウス (jSI: juvenile social isolation) の PFC の興奮性および抑制性回路の変化する分子機序を、電気生理学的、遺伝子およびタンパク質発現、行動分析を用いて検討し、NARP の発現と機能に焦点を当てた。また、ASD (自閉スペクトラム症) のリンパ芽球様細胞株 (LCL) サンプルを用いて NARP 発現を定量し、同疾患に対する病態への関与を検討した。</p> <p>隔離飼育直後の jSI マウスでは、対照マウスと比較し、PFC における錐体ニューロンの発火特性の変化と NARP 発現の有意な変化を認め、これが後の成体期の PV 発現の低下に繋がっている可能性を示した。行動分析では、成体期において jSI マウスは、対照マウスと比較して社会行動の一側面に障害があることを明らかにした。さらに、思春期 ASD の LCL では、定型発達 (TD) と比較し、NARP mRNA 発現が有意に低下していた。以上の結果から、幼若期の社会的孤立が PFC の興奮性ニューロンの発火特性と NARP の発現に与える影響、およびその後 PV ニューロンへの影響を明らかにした。また ASD 患者においても NARP 発現が低下していることから、ASD の病態形成基盤に NARP が潜在的に関与している可能性が示唆された。</p>	