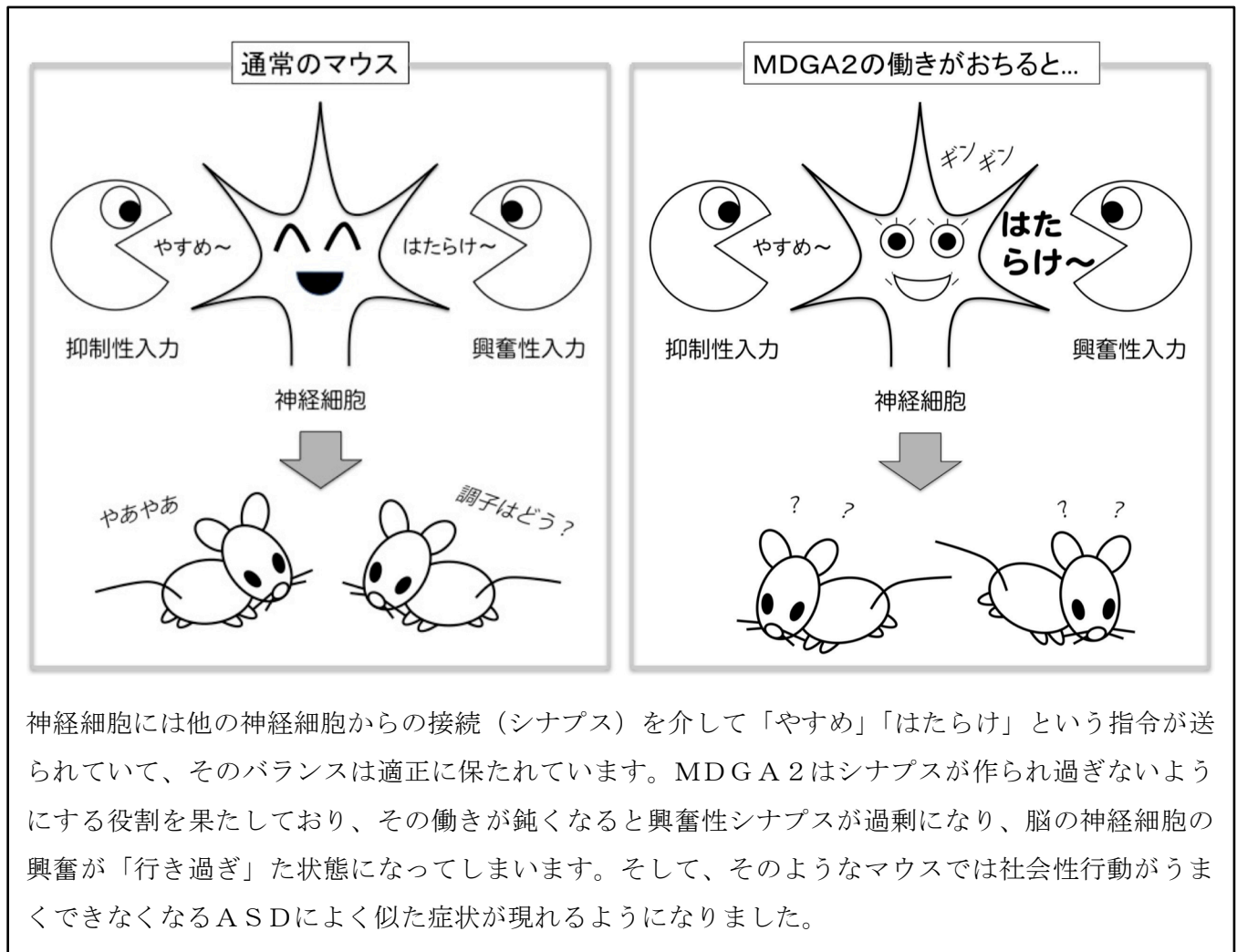


## 【研究結果の概要】



## 【研究の背景】

自閉症スペクトラム障害（ASD）は、成人有病率が1%にもおよぶ「よくある」病気のひとつです。成人して周囲からの社会的要求が高まるとともに対応に困難を感じて受診・診断されることもあり、個人へのストレスが増加傾向にある現代社会において、その病態解明と治療法の探索は重要な課題のひとつです。近年、神経細胞を興奮させる興奮性入力と、神経細胞の興奮を静める抑制性入力とのバランス（E/Iバランス）の偏りが原因の一つとして注目されており、ASDでは、脳神経の過興奮によっておこるてんかんがしばしば併発することから、脳の神経細胞の興奮の「行き過ぎ」が、その病因の一端にあることが推定されています。そのようになってしまう機構の一つとして、興奮性入力をおこなう神経細胞間接続である「興奮性シナプス」が作られ過ぎてしまうことが想定されますが、私たちの脳の中で、どのようにしてシナプスを作らせ過ぎないようにしているのかは、分かっていませんでした。

## 【研究の成果】

研究グループは、脳の神経回路網がどのように形づくられていくのかを研究する過程で、MDGA2（エムデージーエーツー）という膜タンパク質を見出しました。解析を進めたところ、MDGA2は、シナプスを作る際に重要な役割を果たしているニューロリギンという膜タンパク質と結合してその働きを邪魔することにより、シナプスが作られ過ぎないようにしている、ということが分かりました。そこで、MDGA2の量を通常より減らすように遺伝子改変をおこなったマウスを作製して解析したところ、興奮性シナプスが過剰に形成されていて、脳内の神経細胞が過度に興奮していることが明らかになりました。さらに、このマウスの行動を調べたところ、同じ行動を繰り返し、他のマウスに対してコミュニケーションをとらず関心も薄い、などのASDに類似した行動変化が認められました。この時、置物などの普通の「モノ」に対する関心は、むしろ通常のマウス以上に認められたことから、このマウスの「無関心」は社会性行動に選択的であることが推測されました。これらのことから、MDGA2は興奮性シナプスがやたらと作られ過ぎないようにすることにより脳の神経細胞の興奮の「行き過ぎ」を抑えており、その機能がおかしくなると、ASDにおいて見られるような社会性行動の変化が引き起こされることが示されました。

本研究によりASDの分子病態の一端が明らかになるとともに、その治療戦略を探っていく上で役に立つツールを手に入れることができました。また、E/Iバランスの偏りは、統合失調症などの精神神経疾患でも確認されており、今後こうした疾患の理解や治療にも役立っていくことが期待されます。

## 【発表論文詳細】

掲載誌名：ニューロン 9月7日付け掲載 (*Neuron* **91**, 1052-1068; doi: 10.1016/j.neuron.2016.08.016)

論文題目：Altered Cortical Dynamics and Cognitive Function upon Haploinsufficiency of the Autism Linked Excitatory Synaptic Suppressor MDGA2.

論文著者：Steven A. Connor\*, Ina Ammendrup-Johnsen\*, Allen W. Chan\*, Yasushi Kishimoto\*,  
Chiaki Murayama, Naokazu Kurihara, Atsushi Tada, Yuan Ge, Hong Lu, Ryan Yan, Jeffrey M. LeDue,  
Hirotaka Matsumoto, Hiroshi Kiyonari, Yutaka Kirino, Fumio Matsuzaki, Toshiharu Suzuki, Timothy H.  
Murphy, Yu Tian Wang, Tohru Yamamoto, Ann Marie Craig  
(星印：共同筆頭著者 下線：責任著者)

この研究は日本学術振興会科学研究費助成事業および香川大学医学部大学間連携支援事業の助成を受けました。