

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 自閉症の病態解明を目指した樹状突起スパインの光操作

2. 個人研究者名

奥山 輝大（東京大学定量生命科学研究所 准教授）

3. 事後評価結果

本研究課題では自閉症の原因としての神経基盤の解析を行うことを目的として研究が進められた。研究開始当初は、神経細胞間の情報伝達に関わる神経細胞の樹状突起に存在するスパインの形成異常によって適切な社会性行動を発現するための情報処理ができなくなっているとの仮説に基づき、どの脳領域のスパイン形成異常が自閉症の病態発現に関わっているかについて、光操作手法を用いて明らかにすることを試みた。しかしながら、予定していた活性化スパインを標識する実験技術の最適化が難しく、原因となる脳領域についての解析に進むことができなかった。そこで、自閉症に関与すると予想される遺伝子をターゲットにして、自閉症の原因となる神経領域やその機作を解析することを試みた。その結果、海馬腹側 CA1 ニューロンにおいてオキシトシン受容体を脱落させたマウスでは社会性行動に異常がでることを見出した。また、自閉症モデルマウスである Shank3 ノックアウトマウスを用いた解析で、海馬腹側 CA1 ニューロンの Shank3 が社会性記憶に関わっているという新たな知見を見出し、自閉症研究への新たな展開を示した。当初の研究計画とは異なる展開になったが、研究目的の達成度は高いと評価する。

自閉症の患者数は年々増加しており、その原因の解明は急務である。しかし、未だに先天的な発達障害を引き起こす原因やメカニズムの同定には至っていない。本研究課題によって海馬腹側 CA1 ニューロンが社会性行動や記憶に関与していることが分かり、そのメカニズムとしてオキシトシン受容体や Shank3 が関わっている可能性を明らかにしつつあり、自閉症の発症メカニズムについて理解が進むことが考えられるほか、脳の基本的な動作メカニズムの解明にも繋がる可能性があり、今後社会への波及効果が見込まれる。

本研究者は、アメリカから帰国後に PI として研究室を立ち上げ、さきがけ研究を推進してきた。ゼロからの研究室の立ち上げに時間がかかったこと、予定していた研究手法がうまく機能しなかったこと、コロナ禍により実験動物の飼育が困難になり、実験計画の大幅な縮小を余儀なくされたことなど、思うように研究が進捗しなかったという点がある。しかし、そのような状況においても、研究室をセットアップし、独自の視点から新たな研究展開を見出し、目的達成に道筋をつけたことは評価に値する。競争の激しい分野ではあるが、今後のさらなる研究の発展と成果発表を期待する。

（2021 年 9 月追記）

本課題は、新型コロナウイルスの影響を受け、6 ヶ月間期間を延長し、Shank3 ノックアウトマウスを用いた電気生理学的解析を行った。海馬腹側 CA1 ニューロンの Shank3 と社会性記憶との関連が、どのような神経活動として現れるのかを解析し、その結果をまとめ、現在論文投稿中である。Shank3 ノックアウトマウスにおける海馬腹側 CA1 ニューロンの異常に関しては、光遺伝学的手法によっても解析を進めており、そちらの発展と成果発表も期待したい。