

## カルシウムシグナリング分子の遺伝子変異発達障害モデルを用いた実験的治療検証研究

竹本さやか

名古屋大学環境医学研究所 神経系I分野

### 【研究の背景】

カルシウムシグナリング経路は、細胞内カルシウム上昇に伴い活性化されるシグナル伝達経路で、カルシウムチャンネルやカルシウムの結合により活性化される各種機能タンパク質により構成される。神経活動を細胞応答に結びつけ、生理的には神経回路形成やシナプス可塑性といった脳機能を支える分子基盤を担う。近年、ゲノムワイド関連解析 (GWAS) や全エクソームシーケンシング (WES) などの大規模解析により本経路の遺伝的変異が発達障害 (自閉スペクトラム症など) や統合失調症などの遺伝的要因となることが判明しその重要性が裏付けられる。発達障害の遺伝的要因が濃縮される、シナプス、ゲノム安定性や遺伝子発現制御因子とも関連が深く<sup>1,2)</sup>、疾患病態において重要な役割を果たすと考えられる。しかしながら、各変異の分子的意義やその結果如何にして疾患に結びつくのか、発症や病態機序の理解は不十分である。そこで、我々は発達障害患者より見いだされたカルシウムシグナリング分子の変異を模倣するモデルマウスを開発し、病態解明および治療法開発を推進している。

### 【目 的】

本研究ではカルシウムシグナリングを構成する複数の分子のゲノム変異に着目し、発達障害患者より発見された *de novo* 変異のうち、分子機能への影響を認めた変異について、同変異をノックインしたマウスモデルを作出し、表面妥当性を検証したうえで、実験的治療検証実験を行う。

### 【方 法】

- ① 遺伝子組換え技術を用いて、カルシウムシグナリングを担う複数の分子の新規の点変異を有するマウスモデル 2 系統の作出を行う。それぞれについて、発達障害に関連する行動表現型を中心とした、一連の行動バッテリー試験を行い、作出した変異マウスの表面妥当性を検証する。
- ② 同変異マウスを用いて、薬理学的手法や遺伝学的手法により実験的治療を行い、見出された表現型の回復を検討することで、実験的治療の可否を検討する。

### 【結 果】

- ① 新規に作出した発達障害患者において同定された変異を有する、病態モデルマウスを用いて、行動バッテリー試験を実施し、患者の症状に関連する行動試験 (不安様行動、社会性行動など) に表現型を認めた。
- ② 現在本システムを用いた、治療実験の予備検討を行っており、最適な条件が見出され次第治療実験を進める計画である。

### 【考 察】

カルシウムシグナリングを構成する分子の点変異を起点とする精神疾患・発達障害に着目したリバーストランスレーション

研究は、ヒト変異を反映した病態モデル動物の不足から、世界的に伸び悩んでいる。申請者らは独自知見に基づき本経路の遺伝子変異に起因する病態モデルマウスを開発し、構成妥当性および表面妥当性を有したモデルマウスの作出に成功したと考えられる。本モデルマウスを用いることで、病態解明や治療法開発が進むことが期待される。

#### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

カルシウムシグナリングを構成する主要分子の遺伝子変異に起因する病態モデルマウスを用いた実験的治療検証を行うことで、新規治療法開発へと繋げる。本経路の上流や下流に位置する遺伝子変異が、発達障害患者のリスク遺伝子である可能性が多く報告されており、広く適応が可能な治療法への発展する可能性を有している。

#### 【参考・引用文献】

1. de la Torre-Ubieta, L., Won, H., Stein, J. L., & Geschwind, D. H. (2016). Advancing the understanding of autism disease mechanisms through genetics. *Nature medicine*, 22(4), 345–361.
2. Heavner, W. E., & Smith, S. E. P. (2020). Resolving the Synaptic versus Developmental Dichotomy of Autism Risk Genes. *Trends in neurosciences*, 43(4), 227–241