

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1222 号	氏 名	曹 雪杉
論文審査担当者	主 査 樋口京一 副 査 新藤隆行		・ 沢村達也
(論文審査の結果の要旨)			
<p>シナプス足場タンパク質 CASK は、シナプスの形成、成熟に寄与していることが知られている。近年、CASK の遺伝子変異が神経発達障害の患者から相次いで発見されるようになり、CASK の異常と神経発達障害との関係が指摘されるようになった。CASK 遺伝子は X 染色体上に存在し、CASK 遺伝子の完全欠損では致死となる。CASK 遺伝子病で有名なものに MICPCH 症候群という小脳。橋低形成を伴う神経発達障害があり、患者の多くは女性である。MICPCH 症候群の患者では X 染色体不活性化により CASK 発現細胞と非発現細胞がモザイク状に分布し、興奮性・抑制性シナプス機能のバランス異常が起こることを以前の研究で突き止めている。一方、CASK のハイボモルフ変異は、男性の神経発達障害の患者からも多数発見されている。CASK ハイボモルフ変異と神経発達障害との因果関係を調べるため、神経発達障害の代表的な症状である社会行動の異常に着目し、研究を行った。オスマウスの脳のうち、社会行動の異常との関係が指摘されている前頭前皮質の深層にアデノ随伴ウイルスを用いて CASK に対する shRNA をを導入し、この領域特異的に CASK の発現を抑制させた。このマウスを用いて、オープンフィールドと three-chamber を用いて行動解析を行った。その結果、曹雪杉は次の結果を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">1. オスマウスの前頭前皮質での CASK のノックダウンで、社会行動に異常をきたした。2. オスマウスの前頭前皮質での CASK のノックダウンで、幼若マウスに対する社会的相互作用が低下した。3. オスマウスの前頭前皮質での CASK のノックダウンでは、社会的記憶に低下がみられた。 <p>これらの結果より、マウス前頭前皮質での CASK 遺伝子の正常な発現が障害されると、社会行動の異常をきたすことが見いだされた。CASK はシナプスの形成や成熟に関わる分子と複合体を形成して機能することから、CASK の障害で前頭前皮質における神経回路の機能不全が引き起こされていると考えられ、これが CASK 変異による神経発達障害の病態メカニズムになっていることが示唆された。本研究は、CASK の機能を行動レベルで解析した世界で最初の研究であり、CASK 異常によって起こされる神経発達障害の病態解明の礎となるものである。よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			