

研究題目 自閉スペクトラム症関連遺伝子 *POGZ* の患者変異の表現型解析

研究組織

研究代表者：中澤 敬信（東京農業大学生命科学部）

共同研究者：竹本 龍也（徳島大学先端酵素学研究所）

【1】研究の概要

[1-1]本研究の目的・概要

神経発達障害の1つである自閉スペクトラム症の病因や病態の分子病態は不明な点が多く、多数の患者を説明できる明確な分子病態は同定されていません。また、中核症状に対する根本的な治療薬はなく、自閉スペクトラム症の分子病態の解明と創薬が求められています。研究代表者らは、患者に生じる *de novo* 突然変異は選択圧を受けておらず、自閉スペクトラム症の発症に大きく寄与するという仮説をたてており、*de novo* 変異の解析により新規の分子病態を明らかにできると考えています。最近、研究代表者らは、自閉スペクトラム症と関連する *de novo* 変異が多く同定されており、疾患との関連性が強く示唆されている *POGZ* 遺伝子座の *de novo* 変異の表現型解析を実施し、*POGZ* の点変異により神経系の発達に重篤な障害が引き起こされることを明らかにしています (*Nat Commun*, 2020)。本研究では、患者から同定された *POGZ* 遺伝子座および *POGZ* 関連遺伝子座の *de novo* 変異と相同の塩基に変異を導入した疾患モデルマウスをさらに作出し、*POGZ* 遺伝子産物の変異が関与する生体内シグナルの異常と自閉スペクトラム症との関連性を明らかにすることを目的としています。

[1-2]研究の方法・経過

共同研究者の竹本教授により開発されたエレクトロポレーション法により、患者から同定された変異を導入した *POGZ* 点変異ノックインマウスを作出しました。

【2】研究成果

[2-1]本共同研究で明らかになった研究成果

新たに作出した *POGZ* 点変異ノックインマウスは、外見上は正常に発育し、目立った異常は

観察されておりません。また、ホームケージ内での活動についても、目立った異常は観察されておりません。

[2-2]本共同研究による波及効果及び今後の発展性

今後、さらに *POGZ* 点変異ノックインマウスの分子細胞生物学的解析、精神疾患と関連する行動解析、イメージング解析、光遺伝学解析などの表現型解析を実施することにより、自閉スペクトラム症の分子病態の一端を明らかにできることが期待されます。また、本研究による成果は、自閉スペクトラム症の新たな治療戦略の構築のための基礎データを提供するものであり、社会的に急務である中枢疾患の解決に資することが期待されます。

【3】主な発表論文等

[3-1]論文発表

なし

[3-2]学会発表

中澤敬信、ヒト iPS 細胞技術を用いた精神疾患および発達障害モデルの開発、第94回日本薬理学会年会、オンライン開催、発表年月日：2021年3月8日

[3-3]成果資料等

【4】今後の課題等

疾患モデルマウスの解析で得られる成果を臨床の現場に還元していくための研究を実施していくことが必要であると考えています。