

## 研究題目 自閉症関連遺伝子 *POGZ* の患者変異のマウスを用いた表現型解析

### 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発症割合は1%程度と高いが、病因や病態の分子メカニズムは不明な点が多く残されており、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ない。研究代表者は、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、疾患関連遺伝子としての地位を確立している *POGZ* 遺伝子産物の分子病態解析を実施してきた。これまでに、*POGZ* 遺伝子座に同定した *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る (*Nat Commun*, 2020)。本研究では、*POGZ* 関連遺伝子に同定されている患者由来 *de novo* 変異と相同塩基に変異を導入したノックインマウスを作成・解析し、*POGZ* 及び *POGZ* 関連遺伝子産物の点変異が引き起こす生体内シグナルの異常と自閉スペクトラム症の病態との関連性を明らかにすることを目的としている。

#### [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、*POGZ* 関連遺伝子座に同定された患者特異的 *de novo* 変異を導入した点変異ノックインマウスを作成した。また、作成した *POGZ* 遺伝子及び *POGZ* 関連遺伝子に変異を導入したノックインマウスの行動解析などを実施することにより、点変異の表現型を個体レベルで解析した。

### 【2】研究成果

#### [2-1] 本共同研究で明らかになった研究成果

*POGZ* 遺伝子に変異を導入した *POGZ* 点変異マウスは、外見上は正常に発育し、ホームケージ

では目立った異常は観察されなかった。自閉スペクトラム症と関連する行動異常を調べることを目的として、ultrasonic vocalization test、reciprocal social interaction test、social recognition test などを実施したところ、*POGZ* 点変異マウスは social recognition test において記憶力に異常があることが示唆された。また、open field test において、中央滞在時間が長いことが示唆された。以上の結果は、*POGZ* 点変異マウスにおいて、自閉スペクトラム症と関連する脳機能異常があることを示唆している。また、新たに作出した *POGZ* 関連遺伝子に変異を導入した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いない。

#### [2-2] 本共同研究による波及効果及び今後の発展性

今後、点変異ノックインマウスの精神疾患と関連する行動解析のみならず、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、*POGZ* や *POGZ* 関連遺伝子産物群に関わる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る。自閉スペクトラム症の病態は多岐にわたっており、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ない。*POGZ* 遺伝子は世界的な SFARI データベースでも最も疾患と関連していることが示唆される遺伝子グループに属しており、*POGZ* 遺伝子に関する分子病態は、自閉スペクトラム症の病態研究の端緒となるものである。本研究で明らかになった分子病態を礎として、さらに自閉スペクトラム症の病態研究が推進することが期待される。

### 【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、iPS細胞関連技術とヒト型疾患モデルマウスを用いた精神疾患のトランスレーショナル研究、第43回日本生物学的精神医学会・第51回日本神経精神薬理学会合同年会、オンライン開催、発表年月日：2021年7月14日

中澤敬信、iPS細胞関連技術とヒト型疾患モデルマウスを用いた精神疾患の分子病態研究、第117回日本精神神経学会学術総会、国立京都国際会館（京都市）、発表年月日：2021年9月19日

中澤敬信、基礎研究者が実践する精神疾患の分子病態研究、第64回日本神経化学会、オンライン開催、発表年月日：2021年9月30日

[3-3]成果資料等

**【4】今後の課題等**

今後の課題、その他等

本研究により明らかになった分子病態は、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と期待される。今後、社会的に急務である中枢疾患の解決に向けた橋渡し研究を実施していくことが重要である。