

**【目的】** 自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder : ASD) では、症例の 9 割で感覚機能の異常が報告されている。この感覚障害の原因として、ASD では感覚刺激に対する神経応答のばらつき (変動性) が昂進し、外界の感覚刺激を正しく受容できないためではないかという仮説が提唱されている。しかし、そもそもなぜ神経変動性が生じるのかという基礎的な神経メカニズムは未だ不明である。神経応答の変動性は確率的現象であり、その解析には多数の神経応答データが必要となる。このような多数のデータを必要とする解析には、体が小さくイメージングが容易なモデル生物の線虫 *C. elegans* が適する。線虫は、様々な ASD 関連遺伝子の変異株が存在し、高速フェノタイプ解析が可能であるという利点もある。本研究では、独自のマクロ蛍光顕微鏡システムを用いて、線虫に感覚刺激を与えた際の神経応答データをハイスループットに取得し、神経応答変動性の源となる神経回路の同定を目指した。

**【方法】** 線虫の行動と神経応答を観察しながら感覚刺激の制御を行うため、光リソグラフィ法によりシリコンウェハ上に鋳型を作製し、ポリジメチルシロキサン (PDMS) シリコン樹脂を流し込んでマイクロ流体デバイスを作製した。野生型の線虫株として N2 を、ASD 関連遺伝子変異株として *nlg-1*、*chd-7* を用いた。神経応答の取得や、シナプス伝達の抑制のため、DNA マイクロインジェクション法により、 $Ca^{2+}$  センサー GCaMP6f または開口放出を阻害するタンパク質 TeTx を各神経細胞に発現させた株を作製した。マクロ蛍光顕微鏡下で、マイクロ流体デバイス中の線虫に感覚刺激を与え、神経応答および行動応答を取得した。データの解析は、MATLAB の自作スクリプトによって行った。

**【結果】** 浸透圧刺激と匂い刺激を同時に与え、感覚統合が正しく行われるか試したところ、野生型では、匂い刺激存在下で浸透圧刺激に対する方向転換応答の割合が低下した。一方、ASD 関連遺伝子変異株では、匂い刺激の有無が浸透圧刺激に対する方向転換応答の割合に影響を与えなかった。続いて、浸透圧刺激を受容する感覚神経 ASH と、方向転換を制御する介在神経 AIB の神経応答を取得したところ、ASH の応答変動性は低いのに対し、AIB の応答変動性は高いことを見いだした。AIB の応答変動性を制御する神経経路の同定のため、AIB に接続する介在神経からのシナプス伝達を抑制した線虫株を作製し、AIB の応答を取得したところ、AIB の活動を抑制する介在神経 AIA および AIB の活動を活性化する介在神経 RIM を見出した。

ハイスループット神経応答記録による神経応答変動性の解析

