

【目的】 レット症候群は自閉症スペクトラム (ASD) に含まれる神経発達障害であり、その根本的治療法は確立されていない。レット症候群における症状の多様さや個人差を考慮すると、特定の行為障害に焦点を絞った“*Domain-specific*”な責任脳回路や分子に関するレット症候群の病態解明研究は必要不可欠である。レット症候群には、自閉症状に加えて運動障害が所見されるが、その中でも常同行動と呼ばれる特定の行動を繰り返す障害が顕著である。疾患の原因遺伝子として *Mecp2* (*Methyl-CpG-Binding protein 2*) が同定されているものの、*Mecp2*の変異が行動障害を引き起こす神経機序は不明な点が多い。将来的な *Mecp2*を標的とした核酸医薬等の開発が望まれるが、そのためには同疾患の特定の行為障害を引き起こす脳回路や神経表象を解明する基礎研究が求められる。我々は最近、独自のマウス行動実験系を用いて、*Mecp2*欠損マウスの常同行動がみられることを見出した。本研究は、この常同行動を定量できる行動実験系を用いて、ウイルスベクターを用いた神経回路選択的な機能欠損により常同行動を引き起こす神経基盤の解明と、マウスが常同行動を示す際の神経活動を可視化、記録・解析できる生体内光学的ライブイメージングを適用することで、レット症候群の行動障害の病態機序の解明に繋げる基礎知見を取得することを目的とした。

【方法】 *Mecp2*欠損マウスでの実験を開始する前に、正常野生型マウスを用いて、常同行動の定量化に最適なオペラント条件付け課題の確立に取り組んだ。C57BL/6J (オス、2ヶ月齢)を用いて、左右のレバーを LLRR の順で押すと報酬が貰える実験系を設定した。我々自身の先行研究に基づき、*Mecp2*欠損マウスにおいて、RRRR の順で右レバー押しに固執する常同行動が確認されていたことから、この常同行動を引き起こす神経基盤として、視床→線条体路に着目し、同回路の機能欠損が常同行動に及ぼす影響を検証した。具体的には、ウイルスベクターを介して Cre 組換え酵素を視床→線条体ニューロンに発現させ、Cre 依存的な神経回路の欠損実験を行った。また、線条体から生体内光学的ライブイメージングを行い、常同行動のような RRRR の順で右レバー押しに固執する行動をマウスが示す際の、線条体神経活動の記録と解析を行った。

【結果】 正常野生型マウスでは、2週間に渡るトレーニングにおいて、LLRR の順でレバーを押す行動シーケンスを獲得できた。一方で、視床→線条体路の欠損では、LLRR の学習に遅延が生じ、RRRR の常同行動のような行動が観察された (下図左)。さらに、RRRR の常同行動のような右レバーへの固執を示すマウスにおいて、右レバーを選択的に表象するニューロン集団が線条体に観察されることがわかった (下図右)。これらの結果は、レット症候群モデルマウスである *Mecp2*欠損マウスにみられる常同行動の責任脳回路として、視床→線条体路が重要な役割を果たしており、その機能不全により線条体に常同行動を神経表象する神経細胞集団が発現し、学習不応が生じることを示唆している。

常同行動の責任脳回路の候補と神経表象

