

|                  |  |
|------------------|--|
| Title            | 発達障害の理解に向けた小脳の非運動機能制御機構の解明   |
| Sub Title        | Elucidating the role of cerebellum in non-motor behavioral regulation to understand the pathophysiology of developmental disorders   |
| Author           | 石田, 綾(Ito-Ishida, Aya)   |
| Publisher        | 慶應義塾大学   |
| Publication year | 2019   |
| Jtitle           | 学事振興資金研究成果実績報告書 (2018. )   |
| JaLC DOI         |  |
| Abstract         | <p>自閉スペクトラム症 (ASD) は、有病率が高く増加傾向にあることから病態解明が課題となっているが、どのような原理で症状が起こるのかについては未解明な点が多い。近年、fMRIを用いた研究からASD者には小脳と各脳領域の機能的な結合性に異常があることが指摘され、注目を浴びている。そこで本研究では、小脳と高次機能を制御する前頭前野 (PFC) の結合関係に着目し、2領域を繋ぐ経路を解剖学的・生理学的に解析し、この小脳-PFC結合経路の機能的意義を明らかにすることを目的とした。</p> <p>小脳からPFCへの投射経路を解剖学的に同定するために、①多シナプス型狂犬病ウイルス (Rabies virus: RV) 、②单シナプス型RVと、③逆行性アデノ随伴ウイルス (AAV) の3種のウイルスベクター用い、トレーシング実験を進めている。①については、京都大学・靈長類研究所の井上博士の協力を得て、マウスのPFCにウイルスが導入できることを確認した。②については2018年度中に大臣申請を経て使用許可が得られ、現在はウイルス作成プロトコルの改良を進めている。③については、深部小脳核とPFCの両者から入力を受ける視床核を同定するために用いており、今後は統計的なデータを得るためサンプル数を増やしていく方針である。</p> <p>小脳からPFCへの経路の生理的意義を検証するためには、行動実験を行う方針である。PFCが重要な役割を担う行動として作業記憶があるが、従来の実験系では時間がかかりばらつきが大きいなどの問題があった。そこでより安定的に作業記憶能力を計測するために、タッチパネルを用いた行動実験系を開発し、再現性の良い結果を得ることに成功した。</p> <p>以上の2つアプローチを用い、今後は正常なマウスの小脳で、結合経路の同定と解析を行う方針である。</p> <p>Autism spectrum disorder (ASD) is a developmental disorder characterized by difficulty in social interactions and restricted interests. The prevalence of ASD is high and the incidence is still increasing, making it more important to understand the exact mechanism which leads to ASD. Based on the findings from the postmortem brains of ASD patients, it is likely that multiple brain areas are involved. However, pathology in the cerebellum has been reported repeatedly and consistently, suggesting that abnormality of cerebellum plays a key role in the ASD pathogenesis. Recently, functional imaging studies revealed that the brains of ASD patients have abnormal connectivity between the cerebellum and multiple brain regions which regulate higher cognitive functions. As these findings suggest that abnormal cerebellar connectivity may be the cause of ASD-related symptoms, we aimed to characterize anatomical pathways that connects cerebellum and prefrontal cortex (PFC). To achieve this aim, we have utilized multiple viral vector tracers, such as recombinant Rabies virus (RV) and retrograde AAV vectors, to visualize pathways which connect cerebellum and PFC. We are currently improving the protocols to generate RV vectors with higher titers. Tracing experiments using AAV vectors have been successfully performed and have we have started to obtain statistical data from the experiments. In order to clarify the physiological significance of cerebellar-PFC pathway, we have devised a new tool to analyze working memory in mice. Our new tool uses touch-screen based method and allows semi-automated analysis of working memory in mice, which are housed in a home-cage like environment. Combing these newly developed techniques, we will further pursue our aim to understand the significance of cerebellar-PFC connection.</p> |
| Notes            |  |
| Genre            | Research Paper   |
| URL              | <a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180339">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180339</a>  |

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

|       |    |         |        |                |     |            |
|-------|----|---------|--------|----------------|-----|------------|
| 研究代表者 | 所属 | 医学部基礎教室 | 職名     | 助教(有期・医学部)     | 補助額 | 300 (A) 千円 |
|       | 氏名 | 石田 紗    | 氏名（英語） | Aya Ito-Ishida |     |            |

## 研究課題（日本語）

発達障害の理解に向けた小脳の非運動機能制御機構の解明

## 研究課題（英訳）

Elucidating the role of cerebellum in non-motor behavioral regulation to understand the pathophysiology of developmental disorders

## 1. 研究成果実績の概要

自閉スペクトラム症(ASD)は、有病率が高く増加傾向にあることから病態解明が課題となっているが、どのような原理で症状が起こるのかについては未解明な点が多い。近年、fMRIを用いた研究からASD者には小脳と各脳領域の機能的な結合性に異常があることが指摘され、注目を浴びている。そこで本研究では、小脳と高次機能を制御する前頭前野(PFC)の結合関係に着目し、2領域を繋ぐ経路を解剖学的・生理学的に解析し、この小脳-PFC結合経路の機能的意義を明らかにすることを目的とした。

小脳からPFCへの投射経路を解剖学的に同定するために、①多シナプス型狂犬病ウイルス(Rabies virus: RV)、②単シナプス型RVと、③逆行性アデノ随伴ウイルス(AAV)の3種のウイルスベクター用い、トレーシング実験を進めている。①については、京都大学・靈長類研究所の井上博士の協力を得て、マウスのPFCにウイルスが導入できることを確認した。②については2018年度中に大臣申請を経て使用許可が得られ、現在はウイルス作成プロトコルの改良を進めている。③については、深部小脳核とPFCの両者から入力を受ける視床核を同定するために用いており、今後は統計的なデータを得るためにサンプル数を増やしていく方針である。

小脳からPFCへの経路の生理的意義を検証するためには、行動実験を行う方針である。PFCが重要な役割を担う行動として作業記憶があるが、従来の実験系では時間がかかりばらつきが大きいなどの問題があった。そこでより安定的に作業記憶能力を計測するために、タッチパネルを用いた行動実験系を開発し、再現性の良い結果を得ることに成功した。

以上の2つアプローチを用い、今後は正常なマウスの小脳で、結合経路の同定と解析を行う方針である。

## 2. 研究成果実績の概要（英訳）

Autism spectrum disorder (ASD) is a developmental disorder characterized by difficulty in social interactions and restricted interests. The prevalence of ASD is high and the incidence is still increasing, making it more important to understand the exact mechanism which leads to ASD. Based on the findings from the postmortem brains of ASD patients, it is likely that multiple brain areas are involved. However, pathology in the cerebellum has been reported repeatedly and consistently, suggesting that abnormality of cerebellum plays a key role in the ASD pathogenesis. Recently, functional imaging studies revealed that the brains of ASD patients have abnormal connectivity between the cerebellum and multiple brain regions which regulate higher cognitive functions. As these findings suggest that abnormal cerebellar connectivity may be the cause of ASD-related symptoms, we aimed to characterize anatomical pathways that connects cerebellum and prefrontal cortex (PFC). To achieve this aim, we have utilized multiple viral vector tracers, such as recombinant Rabies virus (RV) and retrograde AAV vectors, to visualize pathways which connect cerebellum and PFC. We are currently improving the protocols to generate RV vectors with higher titers. Tracing experiments using AAV vectors have been successfully performed and have we have started to obtain statistical data from the experiments. In order to clarify the physiological significance of cerebellar-PFC pathway, we have devised a new tool to analyze working memory in mice. Our new tool uses touch-screen based method and allows semi-automated analysis of working memory in mice, which are housed in a home-cage like environment. Combing these newly developed techniques, we will further pursue our aim to understand the significance of cerebellar-PFC connection.

## 3. 本研究課題に関する発表

| 発表者氏名<br>(著者・講演者) | 発表課題名<br>(著書名・演題) | 発表学術誌名<br>(著書発行所・講演学会) | 学術誌発行年月<br>(著書発行年月・講演年月) |
|-------------------|-------------------|------------------------|--------------------------|
|                   |                   |                        |                          |