

Title	発達障害モデルマウスにおける小脳-大脳ネットワーク異常の解明
Sub Title	Clarification of cerebello-cortical network toward understanding of developmental disorders
Author	石田, 綾(Ito-Ishida, Aya)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2020
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2019.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>自閉スペクトラム症 (ASD) の病態解明を目指し多数の原因遺伝子が同定される中で、発達障害に共通の症状をもたらすメカニズムについては未解明な点が多い。近年、ASD 者では脳領域間の機能的な結合性が健常者と異なることが報告され、発達障害に共通の病態のひとつである可能性が示されている。また、小脳の病理的異常については以前から報告があり、ASD 者では小脳皮質と前頭前野の結合性に变化があることも指摘されている。これらの知見は、小脳と前頭前野が機能的に結合しASD に関連する高次機能を制御することを示唆する。しかし、2つの領域間の領野連関について生理的意義を実証した研究は少ない。</p> <p>そこで本研究では、小脳と前頭前野間の領野連関に焦点をあて、その解剖学的経路と生理的意義を明らかにし、回路形成を担う分子を同定することを目的とした。小脳から前頭前野へ至る投射経路をマウスの脳で可視化するため、アデノ随伴ウイルスベクターと変異型狂犬病ウイルスを用いトレーシング実験を行った。また、前頭前野が重要な役割を担うとされる作業記憶を、マウスで効率よく定量化するために、タッチパネルを用いた新しい作業記憶課題を開発した。従来から用いられてきた作業記憶課題は時間がかかり煩雑であったが、新しい課題を用いほぼ全自動で施行することができるようになった。マウスの前頭皮質領域にイボテン酸を注入し、細胞機能を局所的に阻害すると、上記の作業記憶課題の成績が有意に増悪することを見出し、前頭前野に依存した課題であることが示された。また、分子機構の解明のため小脳の出力核に発現するシナプスオーガナイザーの局在解析をすすめている。</p> <p>Autism spectrum disorders are caused by both genetic and environmental factors, making it a challenge to understand its common mechanisms. According to recent studies using fMRI imaging, patients with ASDs have abnormal connectivity between prefrontal cortex and cerebellum. This finding suggests that altered cerebello-cortical connectivity could be one of the common abnormalities that is responsible for the behavioral deficits. Interestingly, pathological studies from the past have repeatedly detected abnormal cerebellar histology in patients. The cerebellum of ASD patients tend to have decreased number of Purkinje cells, further suggesting the importance of cerebellum in this developmental disorder. With this background, the aim of this project was to clarify anatomical connectivity between cerebellum and prefrontal cortex and to understand its physiological significance.</p> <p>To dissect anatomical pathway which connect cerebellar cortex and prefrontal cortex in mice, we have developed and used viral vectors, including AAVs and modified rabies virus for monosynaptic retrograde tracing. In addition, to clarify behavioral significance of cerebello-prefrontal connectivity, we developed behavioral tasks to quantify working memory in mice. This task was developed using touch screen incorporated home cage, which had been recently developed by our laboratory. Using this system, we showed that working memory in mice, which is dependent on prefrontal cortex, could be assessed quantitatively and semi-automatically. We are now planning to analyze how disruption of specific connection affects animals' performance in this behavior.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2019000007-20190301

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	専任講師(有期・医学部)	補助額	500 (特B)千円
	氏名	石田 綾	氏名 (英語)	Aya Ito-Ishida		
研究課題 (日本語)						
発達障害モデルマウスにおける小脳-大脳ネットワーク異常の解明						
研究課題 (英訳)						
Clarification of cerebello-cortical network toward understanding of developmental disorders						
1. 研究成果実績の概要						
<p>自閉スペクトラム症(ASD)の病態解明を目指し多数の原因遺伝子が同定される中で、発達障害に共通の症状をもたらすメカニズムについては未解明な点が多い。近年、ASD 者では脳領域間の機能的な結合性が健常者と異なることが報告され、発達障害に共通の病態のひとつである可能性が示されている。また、小脳の病理的異常については以前から報告があり、ASD 者では小脳皮質と前頭前野の結合性に変化があることも指摘されている。これらの知見は、小脳と前頭前野が機能的に結合し ASD に関連する高次機能を制御することを示唆する。しかし、2つの領域間の領野連関について生理的意義を実証した研究は少ない。</p> <p>そこで本研究では、小脳と前頭前野間の領野連関に焦点をあて、その解剖学的経路と生理的意義を明らかにし、回路形成を担う分子を同定することを目的とした。小脳から前頭前野へ至る投射経路をマウスの脳で可視化するため、アデノ随伴ウイルスベクターと変異型狂犬病ウイルスを用いたトレーシング実験を行った。また、前頭前野が重要な役割を担うとされる作業記憶を、マウスで効率よく定量化するために、タッチパネルを用いた新しい作業記憶課題を開発した。従来から用いられてきた作業記憶課題は時間がかかり煩雑であったが、新しい課題を用いほぼ全自動で施行することができるようになった。マウスの前頭皮質領域にイボテン酸を注入し、細胞機能を局所的に阻害すると、上記の作業記憶課題の成績が有意に増悪することを見出し、前頭前野に依存した課題であることが示された。また、分子機構の解明のため小脳の出力核に発現するシナプスオーガナイザーの局在解析をすすめている。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>Autism spectrum disorders are caused by both genetic and environmental factors, making it a challenge to understand its common mechanisms. According to recent studies using fMRI imaging, patients with ASDs have abnormal connectivity between prefrontal cortex and cerebellum. This finding suggests that altered cerebello-cortical connectivity could be one of the common abnormalities that is responsible for the behavioral deficits. Interestingly, pathological studies from the past have repeatedly detected abnormal cerebellar histology in patients. The cerebellum of ASD patients tend to have decreased number of Purkinje cells, further suggesting the importance of cerebellum in this developmental disorder. With this background, the aim of this project was to clarify anatomical connectivity between cerebellum and prefrontal cortex and to understand its physiological significance.</p> <p>To dissect anatomical pathway which connect cerebellar cortex and prefrontal cortex in mice, we have developed and used viral vectors, including AAVs and modified rabies virus for monosynaptic retrograde tracing. In addition, to clarify behavioral significance of cerebello-prefrontal connectivity, we developed behavioral tasks to quantify working memory in mice. This task was developed using touch screen incorporated home cage, which had been recently developed by our laboratory. Using this system, we showed that working memory in mice, which is dependent on prefrontal cortex, could be assessed quantitatively and semi-automatically. We are now planning to analyze how disruption of specific connection affects animals' performance in this behavior.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
石田 綾	発達障害の病態理解に向けた小脳-前頭前野-領野連関の解明	新学術領域「脳情報動態」領域会議	2019 年 7 月 1 日-2 日			
Aya Ito-Ishida	Understanding Postnatal Neurodevelopmental Disorders from Multiple Perspectives	RIKEN CBS Summer Program 2019	2019 年 7 月 2 日			
石田 綾	Clarification of connectivity between cerebellum and prefrontal cortex	新学術領域「脳情報動態」領域会議	2019 年 12 月 17 日			