

戦略的国際科学技術協力推進事業（日本－イスラエル研究交流）

1. 研究課題名：「オプトジェネティクスを用いた自閉症モデルにみられる社会行動異常の神経メカニズム解明」

2. 研究期間：平成24年4月～平成27年3月

3. 支援額： 総額9,450,000円

4. 主な参加研究者名：

日本側（研究代表者を含め6名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	内匠 透	理化学研究所	シニアチームリーダー
研究者	玉田紘太	理化学研究所	研究員
研究者	野村 淳	広島大学	特任助教
研究者	中井信裕	理化学研究所	リサーチアソシエイト
研究期間中の全参加研究者数		7名	

相手側（研究代表者を含め6名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	Ofer Yizhar	Weizmann Institute	Senior Scientist
研究者	Shiri Ron	Weizmann Institute	PhD Student
研究者	Dana Levy	Weizmann Institute	PhD Student
研究者	Rivka Levy	Weizmann Institute	Research Associate
研究期間中の全参加研究者数		4名	

5. 研究・交流の目的

日本側で作製した自閉症ヒト型モデルマウス (patDp/+) の解析で明らかになってきた興奮性/抑制性(E/I) バランスの異常に、イスラエル側のオプトジェネティクスを組み合わせることにより、patDp/+マウスにおける行動異常の神経生理学的メカニズムを明らかにしようとする目的である。日本側が得意とする分子生物学から行動科学に至るまでの多面的解析手法とイスラエル側が得意とする電気生理学的、光遺伝学的手法を中心とした生理的解析手法の交流を、研究代表者のみならず、特に若い研究者の交流を継続することにより、お互いの研究へ進展を期待し、さらには両国間の交流の礎とする。

6. 研究・交流の成果

6-1 研究の成果

自閉症ヒト型モデルマウス (patDp/+) の嗅覚系異常が確認された。日本側の過去の研究では、patDp/+マウスの社会性が低いことが確認されている。しかしながら、視覚情報が社会性行動に与える影響は観察できていない。このことから、社会性行動下で匂い情報と視覚情報を分けて解析できる実験系を構築する必要があった。日本側では、タッチパネル装置を改

良し、匂い刺激を提示させて学習試験を行う装置を開発した。タッチパネル上にマウスの映像を写し、同時に匂いを出すことで映像と匂いの情報をリンクさせ、正解の組み合わせのときに報酬がもらえることを学習させることができる。

また、日本側がイスラエルで行った電気生理学解析では、自閉症ヒト型モデルマウス (patDp/+) の前頭前皮質における錐体細胞への抑制性入力が増加していることを確認した。これは日本側が過去に免疫組織化学で解析した結果と一致する。また、オプトジェネティクスを用いた電気生理学にて視床-皮質経路の応答異常を観察した。

## 6-2 人的交流の成果

日本側からは大学院生（博士）の中井信裕が約250日間にわたり、イスラエル側の研究室に滞在し、オプトジェネティクスを始め、行動の生理学的解析に必要な技術を習得してきた。帰国後は電気生理学、薬理学的データを追加して、現在論文投稿中である (Nakai et al, submitted)。さらに、上記の通り、オプトジェネティクスを用いた解析の他、新しい社会性行動評価システムシステムの構築に取り組んでおり、日本側研究室の生理学的解析の中心的存在に成長した。イスラエル側からは、主に中井がイスラエル滞在時に共同実験をしてきた大学院生（博士）の Dana Rubi Levy が日本側の研究室に3週間来日する予定で、中井が開発した新しい実験系で共同実験を行うだけでなく、日本側の得意とする分子生物学的手法を学ぶ予定である。このように日本イスラエル両国の若手研究者にとってかけがえのない交流実績をあげることができた。

また、日本、イスラエル両国の研究代表者ともに、研究期間内に各2回、それぞれ約1週間の相互訪問を行い、セミナーや議論を通して、両国の研究交流に貢献した。いずれの研究代表者も本研究の開始前には訪問したことのない相手国であったが、本事業による交流を通して、科学的な見地のみならず文化的な側面を含めて相手国に対して好印象をもつことができた。研究に関しては、共同研究が今後も続き、本研究で得られた結果をもとにして、共著の論文を作製していく予定である。

## 7. 本研究交流による主な論文発表・主要学会での発表・特許出願

論文 or 特許	・論文の場合： 著者名、タイトル、掲載誌名、巻、号、ページ、発行年、DOI ・特許の場合： 知的財産権の種類、発明等の名称、出願国、出願日、出願番号、出願人、発明者等	特記事項
書籍	Nakai N, Yizhar O, Takumi T: Towards understanding the neural mechanism of behavioral phenotypes seen in psychiatric disorders. H. Yawo, H. Kandori, A. Koisumi eds. Optogenetics, chapter 23, Springer, New York, 2015.	共著
論文	Isshiki M et al. Enhanced synapse remodeling as a common phenotype in mouse models of autism. Nat Commun 5:4742, 2014	
論文	Pichon C et al. Cerebellar plasticity and motor learning deficits in a copy-number variation mouse model of autism. Nat Commun 5: 5586, 2014	
論文	Ellegood J et al. Clustering autism: using neuroanatomical differences in 26 mouse models to gain insight into the heterogeneity. Mol Psychiatry 20(1): 118-125, 2015	
論文	Nomura J et al. Role for neonatal D-serine signaling: prevention of physiological and behavioral deficits in adult Pick1 knockout mice. Mol Psychiatry, in press	