

自閉症モデルマウスに共通の脳神経回路の変化が明らかに

1. 発表者： 岡部繁男（東京大学大学院医学系研究科分子細胞生物学専攻神経細胞生物学分野 教授）

2. 発表のポイント：

◆自閉症スペクトラム障害のモデルマウス（自閉症モデルマウス）の脳内では神経細胞同士のつながりが過剰にできては消失していることをイメージングにより示しました。

◆さまざまな自閉症スペクトラム障害のモデルマウスが作製されていますが、共通の神経回路の変化はわかっておらず、今回初めて共通する障害を同定しました。

◆今回の発見は自閉症スペクトラム障害に対する薬剤の効果を実験で確認する際の指標などとして役立つものと期待されます。

3. 発表概要：

自閉症スペクトラム障害は、社会コミュニケーションの障害などを特徴とし生後早期から発症する疾患ですがその原因は不明な点が多く残されています。特に、異なる遺伝的な背景をもつマウスにおいて自閉症スペクトラム障害に対応する行動の変化が現れることが知られていますが、これらのマウスに共通する脳の変化は未だ分かっていません。

今回、東京大学医学系研究科の岡部繁男教授らは自閉症スペクトラム障害モデルマウスを用いて成長過程の脳での神経細胞同士のつながり（シナプス：注1）の変化を計測しました。複数の全く異なる遺伝的な背景を持つモデルマウスの神経回路を調べた結果、これらのモデルマウスに共通してシナプスが過剰に形成・消失していくことが分かりました。最先端の顕微鏡技術を用いて生きたマウスの脳内でのシナプスの変化を直接イメージングできたことが新しい発見につながりました。

自閉症スペクトラム障害に対する薬剤の効果の指標などとして今回の発見は役立つものと期待されます。

4. 発表内容：

① 研究の背景

自閉症スペクトラム障害は社会性の障害、行動の反復性や興味の限局性などを主な症状とする幼児期から小児期に発症する疾患ですが、その病因や発症早期の病態については未だ不明な点が多く残されています。近年、自閉症スペクトラム障害に関連する遺伝子として神経細胞のつなぎ目（シナプス）の接着や形成に関与する分子が多く同定され、病因とシナプス機能の関連が注目されています。しかしながらヒトの研究ではシナプスを解析することは不可能であり、疾患モデル動物（注2）を用いた研究の進展が期待されています。

② 研究内容

今回、東京大学医学系研究科の岡部繁男教授らは理化学研究所脳科学総合センター、信州大学などとの共同研究により、複数の自閉症スペクトラム障害のモデルマウスで共通のシナプ

スの変化を発見しました。実験にはヒト 15 番染色体の重複（注 3）を再現したモデルマウス、シナプス接着分子 **neuroligin**（注 4）のヒト患者で同定された遺伝子変異を再現したモデルマウスを含む 3 種類の全く遺伝的背景の異なるモデルマウスを用いました。生きたまま脳内のシナプスを可視化し、その変化を追跡する最先端のイメージング技術をこれらのマウスモデルに適用し、詳細に神経回路の変化を解析しました。またシナプスを確実に同定するために、神経細胞の突起から伸び出すスパインと呼ばれる小さな構造を指標にするだけでなく、シナプスに集積する蛋白質を蛍光蛋白質で標識して、スパインの形と蛋白質の集積という二つの指標を用いて観察を行いました。

その結果、遺伝的な背景の違いがあるにも拘わらず、3 種類のモデルマウスがいずれも発達早期にシナプスを過剰に形成し、また一旦形成したシナプスを壊していることが解析から分かりました。自閉症スペクトラム障害のモデルマウスではシナプスの形成速度と消失速度の両方が同じように上昇するため、両者を差し引いた純増するシナプスの数は変化しないことも明らかになりました。つまりある瞬間のシナプスの密度を数えても違いは分からず、シナプスが増える過程を観察することで初めて自閉症スペクトラム障害に特有の変化が捉えられた、ということです。今回の実験で観察した脳の領域はヒトの高次脳機能において重要な働きをする大脳皮質と呼ばれる部位にあたり、特に大脳皮質の内部で神経細胞同士をつなぐシナプスが大きく変化していることもわかりました。

③ 社会的意義

自閉症スペクトラム障害の診断と治療は社会的な要請の大きい課題です。これまでの遺伝学的研究により、関連する遺伝子の候補は多く見出され、それらの遺伝子の中にシナプスに関連する分子が多く存在することから、何らかのシナプスの障害やそれに伴う神経回路の障害が存在する可能性が言われてきましたが、その実体についてはよく分かっていませんでした。今回の研究によって、モデルマウスの遺伝的背景によらない神経回路レベルでの変化が見つかった事は、自閉症スペクトラム障害の病態を解明する上で重要な貢献だと言えます。例えば自閉症スペクトラム障害に対する治療薬の探索において、動物の行動実験だけでなく、神経回路の変化を元に戻す薬剤を見つけることができれば、疾患の根本原因に対する新しい治療法の開発にもつなげることが可能になります。また今回の研究を足場として、自閉症スペクトラム障害の病態の把握に役立つバイオマーカーの開発につながる応用研究が進む可能性も期待されます。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「Nature Communications」（オンライン版：8月21日 掲載）

論文タイトル：Enhanced synapse remodelling as a common phenotype in mouse models of autism

著者：Masaaki Isshiki, Shinji Tanaka, Toshihiko Kuriu, Katsuhiko Tabuchi, Toru Takumi, Shigeo Okabe

一色真明、田中慎二、栗生俊彦、田淵克彦、内匠透、岡部繁男

DOI 番号：10.1038/ncomms5742

6. 問い合わせ先：

岡部 繁男（東京大学大学院医学系研究科 神経細胞生物学分野 教授）

電話：03-5841-1928 ファックス：03-5841-1930

E-mail: okabe@m.u-tokyo.ac.jp

【文部科学省 脳科学研究戦略推進プログラムに関するお問い合わせ】

文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」事務局 担当：丸山

電話：0564-55-7803 ファックス：0564-55-7805

E-mail: srpbs@nips.ac.jp

7. 用語解説：

（注1）シナプス：神経細胞と別の神経細胞の突起の間のできる“つなぎ目”の構造で、シナプスを介して神経細胞は情報を伝えます。シナプスで結合された神経細胞のネットワークのことを神経回路といいます。

（注2）疾患モデル動物：ヒトの疾患を理解するために用いられる実験動物で、ヒトの疾患と同じような遺伝子変異や類似した症状を示す動物。

（注3）ヒト15番染色体の重複：自閉症スペクトラム障害ではコピー数多型 (copy number variation: CNV) と呼ばれる染色体の変化を伴う例が知られています。特に15番染色体のコピー数多型は自閉症スペクトラム障害において多い変化です。ヒト15番染色体の重複をマウスで再現したモデルを理化学研究所の内匠らが作成し、このマウスにおいて社会性行動の障害が観察されることを報告しています。

（注4）シナプス接着分子 **neuroligin**：シナプスは二つの神経細胞が接着するつなぎ目であり、細胞膜同士の接着に働く接着分子が存在しています。**neuroligin** は **neurexin** と呼ばれる別の膜蛋白質と結合することで膜の接着を安定化する分子です。複数存在する **neuroligin** 遺伝子の内、**neuroligin 3** と呼ばれる遺伝子の点突然変異は自閉症スペクトラム障害に関連することが報告されています。このヒトで見つかる点突然変異をマウスで再現したモデルを信州大学の田淵らが作成し、社会性行動の障害が観察されることを報告しています。

8. 添付資料：

下記の URL から添付資料をダウンロードできます。

http://synapse.m.u-tokyo.ac.jp/pr/isshiki_pub2014.pdf