

MINI REVIEW・第10回若手研究者育成プログラム奨励賞

自閉スペクトラム症の生物学的メカニズムの解明と早期診断法の開発を目指して

白井 紀好

自閉スペクトラム症は社会的コミュニケーションの困難さと限定された反復的な行動や興味を示す神経発達症の1つである。有病率は1%程度であるが世界的に増加傾向にある。発症要因は遺伝要因と環境要因、またはその両方が挙げられ、根本的な治療法がないことが課題である。

筆者らはこれまで自閉スペクトラム症の生物学的メカニズムを明らかにするため、モデル動物を用いて脳の発生・発達と行動における原因遺伝子の機能解析を行ってきた。FOXP2は自閉スペクトラム症者から同定された遺伝子であり、言語障がいの家系から同定された遺伝子でもある。他の霊長類と比較してFOXP2にはヒト特異的なアミノ酸変異が存在し、ヒトの脳機能の進化にかかわることが報告されている。筆者らはFOXP2が脳の発達段階で翻訳後修飾の1つであるSUMO化修飾を受けることを見だし、神経細胞の樹状突起形成を制御することを明らかにした。特にFOXP2はSUMO化修飾を介して小脳プルキンエ細胞の樹状突起形成を促進し、マウスにおける音声コミュニケーションと運動機能を制御することを報告した³⁾。同じくFOXPファミリーに属するFOXP1も自閉スペクトラム症者、知的障がい者から変異が同定された遺伝子である。私たちはコンディショナルノックアウトを作製し、FOXP1が社会性行動、養育行動、音声コミュニケーション、運動機能、記憶学習に役割を担うことを見いだした。これらの行動にかかわる神経回路を明らかにするため脳のMRIを行い、大脳皮質深層と海馬のボリュームが減少することを見いだした。前頭皮質の遺伝子発現解析からFOXP1が神経発生やシナプス機能にかかわる遺伝子群を制御することを明らかにし、脳の発生期にはSUMO化修飾を介して神経細胞の移動を制御することで適切な神経回路形成に寄与することを報告した¹⁾。また、私たちが社会性行動にかかわる遺伝子として同定したZBTB16は、自閉スペクトラム症者においても変異が報告されており、ノックアウトの解析からZBTB16が社会性行動、反復行動、認知機能に役割を担うことを見いだした。前頭皮質の遺伝子発現解析から神経発生やシナプス機能に加え、ミエリン形成にかかわっていることを見だし、組織学的解析からZBTB16が大脳皮質深層の神経細胞の発生、シナプス形成、およびミエリン形成に役割を担うことを明

らかにした²⁾。筆者らはこれまでに原因遺伝子の機能解析から大脳皮質深層の異常など共通する脳の表現型を見いだしてきた。今後は得られた知見をもとに神経回路の機能制御に焦点を当てた研究も展開していきたい。

一方で、筆者らは自閉スペクトラム症の早期診断の開発にも力を入れており、これまでに大規模なメタボローム解析を行い、脂肪酸関連代謝物、酸化ストレス関連代謝物の増加など47の代謝物の異常を見いだした。自閉スペクトラム症児では血中のオメガ3・6脂肪酸群が増加しており、ADI-Rの社会性スコアと正の相関を示すこと、この脂肪酸の増加がリポタンパク質の1つであるVLDLの特異的減少に起因することを明らかにした⁴⁾。さらに、VLDLが減少する原因を同定するため、VLDL分解酵素であり、自閉スペクトラム症の原因遺伝子の1つでもあるLPLに着目した。血中のLPLを定量した結果、定型発達群と自閉スペクトラム症児ではLPL存在量の差はなかったが、自閉スペクトラム症児ではLPLの酵素活性が高いことを見いだした。しかしながら、リポタンパク質に着目した判別分析では、臨床レベルで信頼できるバイオマーカーとしては機能しなかった。今後はサブタイプの1つとして脂質代謝異常が自閉スペクトラム症の病態にどのようなかかわっているのか、また、代謝物の組み合わせによって高い判別能を示せないか検証していきたい。現在、コホート臍帯血を用いたバイオマーカーの探索も行っており、超早期診断法の確立に向けて生物学的エビデンスと高い判別能を有する診断方法の開発に取り組んでいきたい。

本論文に記載した研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Usui N, Araujo DJ, Kulkarni A, et al (2017) Foxp1 regulation of neonatal vocalizations via cortical development. *Genes Dev*, 31 (20) : 2039-2055.
- 2) Usui N, Berto S, Konishi A, et al (2021) Zbtb16 regulates social cognitive behaviors and neocortical development. *Transl Psychiatry*, 11 (1) : 242.
- 3) Usui N, Co M, Harper M, et al (2017) Sumoylation of FOXP2 regulates motor function and vocal communication through Purkinje cell development. *Biol Psychiatry*, 81 (3) : 220-230.
- 4) Usui N, Iwata K, Miyachi T, et al (2020) VLDL-specific increases of fatty acids in autism spectrum disorder correlate with social interaction. *EBioMedicine*, 58 : 102917.