

自閉症および限局性皮質異形成の分子遺伝学的研究

国立精神神経医療研究センター神経研究所
病態生化学研究部

星野 幹雄

1. 目的

(1) ヒト **Autism Susceptibility Candidate 2 (AUTS2)** 遺伝子は、自閉症、てんかん、精神発達遅滞、ADHDなどの精神症状を示す患者で、相互転座、DNA欠失などの異常が報告された。AUTS2の変異は、特定の種類の精神疾患というよりも、上記のような広い精神疾患で見つかっているため、神経系の発達において広く重要な役割を果たしていると考えられる。しかし、その分子機能についてはわかっていなかった。本研究では、AUTS2が細胞内シグナル伝達においてどのような役割を果たしているのかを明らかにするとともに、神経系の発生において果たす役割についても明らかにする。

(2) 多くの難治性てんかんや一部の自閉症、精神遅滞患者には、限局性皮質異形成症という脳組織の一部領域のみの神経細胞移動の異常が観察される。本研究では、限局性皮質異形成がAUTS2遺伝子の体細胞変異によってもたらされることを、ヒト検体を用いて検証することも目的とした。しかし、研究期間中には(1)の研究テーマのみ大きな成果をあげることができたので、ここでは(1)についてのみ報告する。

2. 方法

先行研究では、AUTS2 が脳内の幅広い領域に分布し、神経細胞の細胞核の中に存在 する、と報告されていた。それ故に、世界中の多くの科学者は長い間、この分子 が「神経細胞の核内で働くであろう」と考えていた。今回の研究では、そのような先入観を排除し、厳密な細胞分画実験と免疫染色実験 により、AUTS2 蛋白質が神経細胞の核だけでなく、細胞質領域、特に神経突起部分にも多く存在することを見いだした。

また、脳発達における AUTS2 の機能を調べるために、ノックダウン法や ノックアウト法を用いて、マウス個体における AUTS2 遺伝子の機能を阻害した。胎児脳への子宮内エレクトロポレーション法による過剰発現実験、ノックダウン実験も行った。

3. 結果

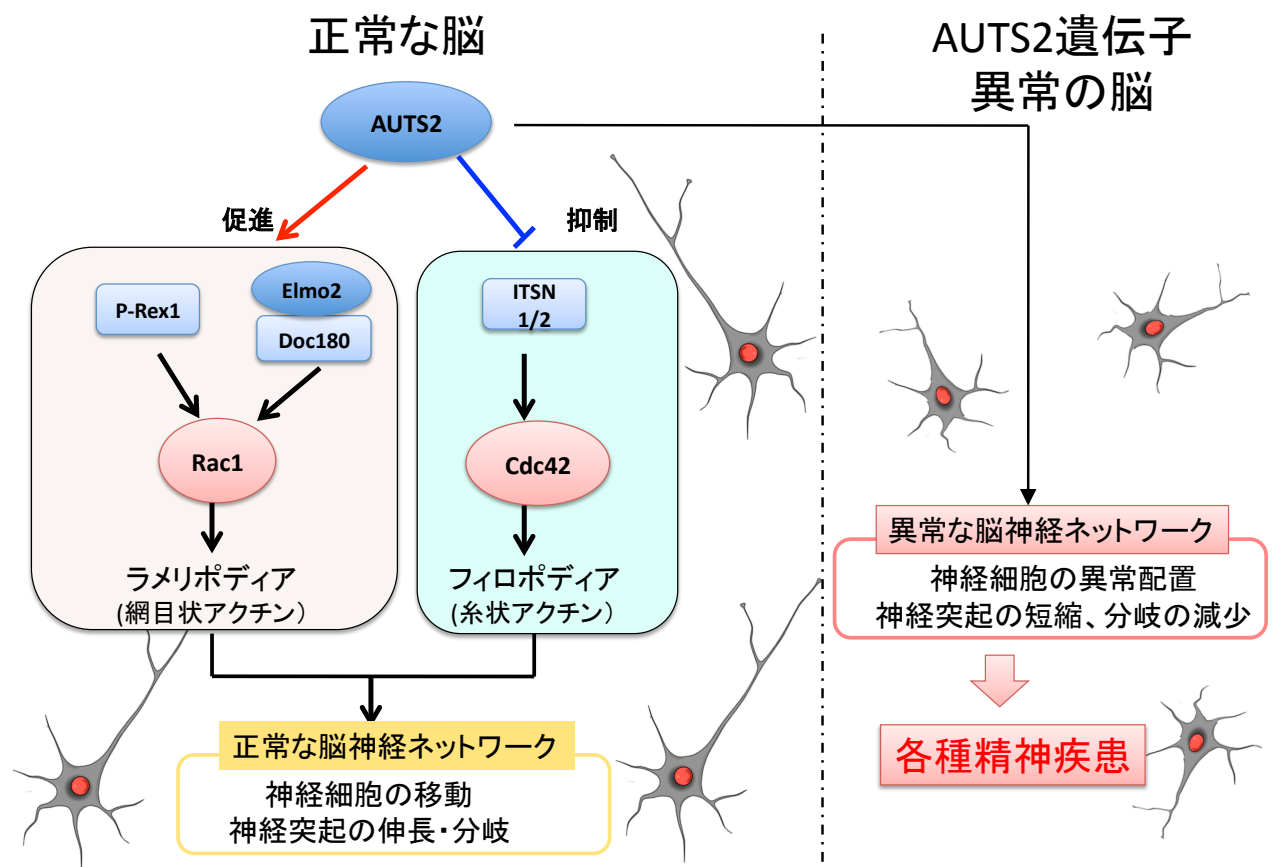
まず、厳密な細胞分画実験と免疫染色実験 により、AUTS2 蛋白質が神経細胞の核だけでなく、細胞質領域、特に神経突起部分にも多く存在することを見いだした。

次に、細胞生物学的、生化学的実験により、AUTS2 蛋白質が神経細胞の細胞質において、P-Rex1およびElmo2/Dock180複合体と相互作用することにより、低分子量 G 蛋白質の一つである Rac1 を活性化させ、ラメリポディアという特殊な網目状アクチン構造を誘導することを見いだした。また反対に AUTS2 蛋白質は、Intersectin 1および2と相互作用することによって低分子量 G 蛋白質の一つである Cdc42 を不活性化し、フィロポディアという特殊な 糸状アクチン構造の形成を妨げることがわかった。一般に、細胞が動いたり、変形したりする際には、網状のラメリポディアや糸状のフィロポディアというアクチン構造がダイナミックに再編成されることが知られている。そのため、AUTS2 は神 経細胞内のアクチン

構造を自在に操り、神経細胞の動きや形態変化を制御することによって、脳神経系の発達に参与しているのではないか、という可能性が考えられた。

神経細胞は生み出された後、所定の位置まで移動する。さらに、胎児期から乳児期において、そこで神経突起を伸ばして枝分かれさせ、様々な神経細胞と神経ネットワークを構築し、正常な脳神経系が作りだされる。この過程がうまくいかないと、様々な精神疾患が惹起されると考えられている。

我々は、脳発達における *AUTS2* の機能を調べるために、ノックダウン法やノックアウト法を用いて、マウス個体における *AUTS2* 遺伝子の機能を阻害した。すると神経細胞の移動が障害され、神経突起の伸長と分岐が妨げられることがわかった。すなわち、*AUTS2* は、脳発達における神経細胞の移動と神経突起の伸長・分岐を促進することによって、正常な脳神経ネットワークの構築に関わっていることが明らかになった(下図)。また、これらの異常は「細胞質にしか局在できないように改変した *AUTS2* 蛋白質」を導入することによって解消できたことから、これまでの定説とは異なり、「細胞質で働く *AUTS2* 蛋白質」こそが脳神経ネットワークの構築に重要であることが証明された。



4. 考察

これまで、てんかん、自閉症スペクトラム障害や統合失調症などの精神疾患は、その臨床症状があまりにも異なるために、脳神経系の異なる種類の障害によってもたらされると考えられてきていた。しかし、同じ*AUTS2* という遺伝子の変異によって、それらの異なる精神疾患が惹起されるということは、実は様々な精神疾患において広く共通の病理が存在するというを示唆している。

また、我々の作製した *AUTS2* 遺伝子破壊マウス(ノックアウトマウス)と同様な神経ネットワークの障害が、精神疾患患者でも引き起こされていると考えられることから、この動物モデルをさらに解析することによって、*AUTS2* 遺伝子異常による人の精神疾患の病理をより一層明らかにし、有効な治療法の開発につなげることができると期待される。

実は、我々の論文(Hori et al., Cell Reports 2014)が発表されるのと同日に、この蛋白質の細胞核での転写

制御における働きについての論文も発表された。我々が見つけた細胞質での働きと、別グループが報告した細胞核における働きの、両者がともに精神疾患の病理と関連があるのか、あるいはより片方が重要なのかについては、今後明らかになるであろう。また、ネアンデルタール人ゲノムとの比較研究から、AUTS2遺伝子とヒト進化との関連が示唆されている。今後はヒトの進化という側面からも研究を進めて行きたいと考えている。

5. 参考文献

Hori K, Nagai T, Shan W, Sakamoto A, Taya S, Hashimoto R, Hayashi T, Abe M, Yamazaki M, Nakao K, Nishioka T, Sakimura K, Yamada K, Kaibuchi K, Hoshino M: Cytoskeletal regulation of AUTS2 in neuronal migration and neuritogenesis. *Cell Reports*, 9, 2166-2179, 2014