

## 「脂肪細胞-脳軸」に着目した自閉症病態形成メカニズムの解明

前川素子

東北大学大学院医学系研究科 器官解剖学分野

### 【研究の背景】

自閉スペクトラム症(自閉症)は、社会性の障害、反復的な行動、感覚系の異常、などを特徴とする小児の発達障害である。我々は過去に、脂肪細胞型脂肪酸結合タンパク質 Fatty acid binding protein 4 (FABP4)の機能低下が自閉症病態形成に関与する可能性を報告した(Maekawa et al., 2020)。一方で、FABP4 の機能低下が自閉症病態形成に関わる時期、分子メカニズム、などは不明であった。

### 【目 的】

FABP4 機能低下が仔の自閉症様表現型に影響を与える時期を明らかにする。

### 【方 法】

本研究では、FABP4 阻害剤として知られる BMS309403(以下 BMS と略す)を用いて実験を行った。脳発達期(胎児期から離乳期)の FABP4 機能低下を起こすために、交配 2 週間前から仔の離乳まで、C57BL/6J 雌マウス(母獣)に BMS を投与した。母獣から生まれた仔マウスを実験に用いて、行動解析と組織学的解析を実施した。生後早期の行動解析として、母仔間コミュニケーション能力を調べる母仔分離時の超音波発声試験を実施した。成体期の行動解析として、不安様行動を調べる基石埋め隠し試験、うつ様行動を調べる強制水泳試験などを実施した。成体期の組織学的解析として、成体期のマウスの脳を灌流固定し、大脳皮質錐体細胞樹状突起のスパイン密度の解析を行った。メカニズムの検討のため、妊娠後期(17.5 日目)の母体および胎児から採血し、血漿中の脂肪酸組成を調べた。

### 【結 果】

行動面において、BMS 投与群の雄マウスでは、生後早期の超音波発声の変化、成体期の基石埋め隠し行動の亢進、強制水泳試験で無動時間の延長を認めた。組織面において、BMS 投与群の雄マウスで、成体期で錐体細胞樹状突起スパイン密度の上昇を認めた。母体の血漿を用いた脂肪酸解析の結果、妊娠後期の母体血において、アラキドン酸の有意な上昇など、複数の脂肪酸組成の変化が見られた。

### 【考 察】

本研究によって、脳発達期の FABP4 機能低下が、生後早期から成体期にかけての仔の自閉症様行動表現型、組織学的表現型に影響を与えることを明らかにした。また、妊娠後期の母体血中で脂肪酸組成の変化が認められたことから、妊娠中の母体での脂質代謝変化が仔の脳に影響を与えることが予想された。一方で、今回の実験だけでは、FABP4 阻害剤が仔の脳に移行して直接仔の脳に影響を与えている可能性が否定できなかった。今後、*Fabp4* 全身性ノックアウトマウス、*Fabp4* コンディショナルノックアウトマウスなどを用いて、これらの点について明らかにしていく予定である。

**【臨床的意義・臨床への貢献度】**

本研究により、脳発達期の FABP4 機能低下が、自閉症のリスクの一つになりうることが示された。今後、FABP4 が脳機能へ影響を与えるメカニズムを明らかにすれば、将来的に自閉症の予防法や治療法の開発につながる可能性がある。

**【参考・引用文献】**

Maekawa M, et al., A potential role of fatty acid binding protein 4 in the pathophysiology of autism spectrum disorder. Brain Commun. 2(2):fcaa145. 2020.