

核から迫る自閉スペクトラム症の新展開

桑子賢一郎

島根大学 医学部 神経・筋肉生理学

【研究の背景】

自閉スペクトラム症は、主に社会性の障害を特徴とする神経発達症であり、患者の日常生活に深刻な影響を及ぼすことが知られている。これまでの研究により、本疾患の発症には遺伝子変異などに起因するシナプス機能の異常が深く関与しているとされ、この仮説に基づいて多くの研究が行われてきた。しかし、依然として有効な治療法の確立には至っていない。したがって、今後は従来のシナプス機能中心の病態理解に加えて、異なる視点の研究に基づいた新規治療シーズの開拓が求められている。

軸索起始部 (Axon Initial Segment, AIS) は特定の電位依存性 Na^+/K^+ チャネルが集積した軸索の根もとの普遍的な構造体で、活動電位の生成、つまり神経活動制御において必須の働きをする (Letierri, 2018)。一方、核膜 LINC 複合体は、内膜を貫通する Sun と外膜を貫通する Nesprin からなる複合体で、細胞質側の Nesprin が細胞骨格と結合することで核を中心とした細胞骨格ネットワークの起点となる (Horn, 2014)。自閉スペクトラム症患者では、AIS の主要分子 Ankyrin-G (*ANKK3* 遺伝子) や LINC 複合体分子 Nesprin1 (*SYNE1* 遺伝子) に多くの遺伝子変異が報告されており (Yu et al., 2013, Yoon et al., 2022)、AIS や LINC 複合体の制御異常が本疾患の発症に関わる可能性が示唆されている。しかし、これまで、その作用機序については全く明らかにされていない。

【目 的】

神経活動制御の中心的役割を担う「AIS」と細胞骨格制御に重要な「核膜 LINC 複合体」に着目し、“核を起点とした新たな神経活動制御システム” という観点から自閉スペクトラム症の発症機構の解明を目指した。

【方 法】

脳発達期における LINC 複合体の機能不全あるいは自閉スペクトラム症由来遺伝子変異が AIS の構造や神経活動、脳機能に及ぼす影響を明らかにすることを目的として、以下の実験を行った。

まず、血液脳関門を透過可能 (PHP.eB セロタイプ) かつ全ニューロンタイプで発現を誘導するプロモーター (ヒト Synapsin-1) を搭載したアデノ随伴ウイルスベクターを用いて、新生仔マウスの脳内全域のニューロンに LINC 複合体の強力なドミナントネガティブ変異体を発現させた (= LINC 阻害マウス)。そして、生後 8 週齢で AIS の構造解析やパッチクランプ法による神経活動解析、行動解析を行った。また、自閉スペクトラム症由来 Nesprin1 変異をもつマウス (= Nesprin 疾患マウス) においても同様の解析を実施し、比較検討を行った。さらに、野生型マウス大脳皮質由来初代培養ニューロンに LINC 複合体のドミナントネガティブ変異体を発現させて、AIS の構造およびシナプス形成への影響について解析した。

【結 果】

AIS は神経活動レベルに応じてその長さを変化させる構造的可塑性をもつことが知られているが、LINC 阻害マウスおよび Nesprin 疾患マウスの生体内大脳皮質ニューロン、LINC 阻害初代培養大脳皮質ニューロンのいずれにおいても AIS の顕著

な短縮が認められた。また、LINC 阻害マウスの大脳皮質前頭前野スライスを用いた神経活動解析の結果、LINC 複合体の機能阻害によって活動電位発生の閾値が上昇、つまり活動電位が発生しにくくなり、スパイク発火頻度も低下することが明らかになった。さらに、種々の行動解析を行った結果、Nesprin 疾患マウスでは、強迫的繰り返し行動の亢進が観察された。一方、LINC 阻害初代培養大脳皮質ニューロンにおいては、対照群と比較して樹状突起スパインの密度が有意に低下していることが明らかになった。

【考 察】

本研究の結果より、LINC 複合体の機能阻害や自閉スペクトラム症由来の遺伝子変異が AIS の構造異常および神経活動の低下を引き起こすことが示された。これらの知見から、「核膜 LINC 複合体による AIS 制御システム」はニューロンの活動レベルを適切に調節する上で極めて重要な役割を果たしていると考えられる。また、本システムの異常がシナプス密度の低下をもたらすことも明らかとなり、これが脳発達期における神経回路形成の異常を誘発する可能性が示唆された。さらに、自閉スペクトラム症由来 Nesprin 変異をもつマウスが疾患様の異常行動を示したことから、本システムの破綻が、神経活動、そしてシナプス形成の異常を惹起して、自閉スペクトラム症の発症に至る可能性が考えられる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

これまで自閉スペクトラム症は主にシナプス異常疾患として位置づけられてきたが、一方で AIS 関連分子や LINC 複合体分子にも多くの変異が報告されており、シナプス異常とは異なる機構、あるいはシナプス異常を引き起こすさらに上流の機構が本疾患の発症に寄与している可能性も示唆されている。このような状況の中、本研究により、「核を起点とした神経活動制御システム」の異常が自閉スペクトラム症の新たな発症機構となりうる可能性が示された。今後さらに詳細な研究を進めることで、本知見が革新的な新規治療戦略の創出につながると期待される。

【参考・引用文献】

- Letierrier C The axon initial segment: an updated viewpoint. *J. Neurosci.* 38, 2135-2145, (2018)
- Horn HF LINC complex proteins in development and disease. *Curr. Top. Dev. Biol.* 109, 287-76, (2014)
- Yu TW, Chahrour MH, Coulter ME, Jiralerspong S, Okamura-Ikeda K, Ataman B, Schmitz-Abe K, Harmin DA, Adli M, Malik AN, D’Gama AM, Lim ET, Sanders SJ, Mochida GH, Partlow JN, Sunu CM, Felie JM, Rodriguez J, Nasir RH, Ware J, Joseph RM, Hill RS, Kwan BY, Al-Saffar M, Mukaddes NM, Hashmi A, Balkhy S, Gascon GG, Hisama FM, LeClair E, Poduri A, Oner O, Al-Saad S, Al-Awadi SA, Bastaki L, Ben-Omran T, Teebi AS, Al-Gazali L, Eapen V, Stevens CR, Rappaport L, Gabriel SB, Markianos K, State MW, Greenberg ME, Taniguchi H, Braverman NE, Morrow EM, Walsh CA Using whole-exome sequencing to identify inherited causes of autism. *Neuron* 77, 259-273, (2013)
- Yoon S, Piguel NH, Penzes P Roles and mechanisms of ankyrin-G in neuropsychiatric disorders. *Exp. Mol. Med.* 54, 867-877, (2022)