

AI を駆使したシナプス微細形態の解析：自閉スペクトラム症病態解明への挑戦

六本木麗子

群馬大学大学院医学系研究科 薬理学講座

【研究の背景】

記憶や学習といった高次脳機能は、脳内神経ネットワークのシナプスを介した情報伝達に支えられる。シナプスの機能異常によって発症する疾患として自閉スペクトラム症 (ASD) がある。ASD は社会性が低下する疾患で、罹患率が 39 人中1人と高いことから社会的問題になっている。ASD 原因遺伝子の多くがシナプス形成に重要なタンパク質をコードしていることから、これらの ASD 関連タンパク質やその結合タンパク質の局在異常が、シナプス形態に異常をきたして ASD が発症する可能性が考えられる。しかし、ASD の根本的原因となるシナプス形態異常は、未解明な部分が多い。その一因は、従来の蛍光顕微鏡の空間分解能が約 250 nm に制限されていることが挙げられる。この分解能では、100~700 nm 程度の大きさをもつシナプスの構成タンパク質の局在や微細形態を十分に解像できない。

【目 的】

本研究では、高空間分解能蛍光顕微鏡法を用いて ASD モデルマウスのシナプスを観察して、複数のモデルマウスに共通する形態学的変化を同定することで ASD の根本的原因の一端を明らかにすることを目的とした。

【方 法】

ASD の症状と関連の深い大脳皮質内側前頭前野、扁桃体、および海馬 CA2 領域において、シナプス微細形態の観察を計画した。シナプス前部マーカーである Bassoon、シナプス後部マーカーである Homer1 と Gephyrin を免疫染色して、発生する蛍光を約 80 nm の高空間分解能で三次元観察可能な 3D-STED 顕微鏡で観察した。さらに、画像データの定量解析系を構築した。

【結 果】

画像データを AI で定量解析した結果、マウス海馬のシナプス形態がきわめて多様であることが明らかになった。多様な形態から有用な情報を抽出するには大量データの解析が必要なため、ハイスループットな解析系を確立した。この解析系を用いて約 8,000 個のシナプスを解析したところ、興奮性シナプスの数や大きさなど複数の指標で ASD モデルマウスに形態学的変化を見出した。

さらに ASD の根本的原因により深く迫るため、微細なシナプス形態を観察できる顕微鏡技術の開発を進めた。空間分解能の一層の向上を目的として、3D-STED 顕微鏡と膨張顕微鏡法を組み合わせ、三次元で約 8 nm の分解能が期待できる 3D-ExSTED 顕微鏡法を確立した。

【考 察】

本研究で発見した ASD モデルマウスの形態学的変化は、いずれの ASD モデルマウスにおいてもこれまで報告のない所

見であり、高い新奇性をもつ。今後、本研究で確立した手法を複数の ASD モデルマウスに適用して系統的に解析することで、これまで知られていなかった「ASD モデルマウスに共通するシナプス形態変化」を明らかにし、将来的には ASD の根本的原因の特定につなげることが期待される。

さらに、新たに開発した 3D-ExSTED 顕微鏡法により、従来よりはるかに高い空間分解能で ASD モデルマウスのシナプス微細形態を観察できるようになった。この超高解像度データをハイスループットで定量解析することで、ASD の根本的原因に直結する構造的異常そのものに迫る可能性が一段と高まった。

今後、これらの技術基盤を活用して ASD の根本的原因になりうるシナプス微細形態変化の同定に本格的に取り組むことは、ASD の病態解明や治療戦略の確立に直結する重要なステップである。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

ASD における共通のシナプス形態異常を同定することは、発達早期から捉えうるバイオマーカー候補の探索や、シナプス構造を標的とした治療法開発の基盤となる。本研究で構築した高空間分解能顕微鏡法とハイスループット解析系は、モデルマウスで得られた知見をヒト脳組織や iPS 細胞由来神経細胞へと展開するうえでも有用であり、ASD の病態層別化や治療反応性の評価に貢献し得る。将来的には、個々の患者のシナプス表現型に基づいた精密医療の実現に寄与することが期待される。