

自閉症の原因となる遺伝子を特定 GABA 受容体の運び屋タンパク質が発症の鍵握る

中村 勉、秋山 徹（分子情報研究分野）

Nature Communications（3月16日） | DOI 番号：10.1038/ncomms10861

発表のポイント：

- ◆PX-RICS 遺伝子を欠損させたマウスが、自閉症に特徴的な行動異常を示すことを発見しました。
- ◆PX-RICS 遺伝子が、ヤコブセン症候群患者に発症する自閉症の原因遺伝子であることを特定しました。
- ◆PX-RICS が GABA 受容体の運搬に関与することを見出しました。これを標的とする自閉症の新薬創製が期待できます。

発表概要：

自閉症は、対人関係の障害、コミュニケーションの障害、限定的な興味やこだわりを中核症状とする発達障害のひとつです。80～100 人に 1 人の割合で発症するきわめて身近な発達障害ですが、発症の詳しい仕組みは分かっていません。東京大学分子細胞生物学研究所の中村勉講師と秋山徹教授らの研究グループは、PX-RICS 遺伝子を欠損するマウスが、自閉症の症状に特徴的な行動異常を示すことを見出しました。さらに、PX-RICS 遺伝子がヤコブセン症候群患者に発症する自閉症の原因となる遺伝子であると特定しました。PX-RICS は大脳皮質などの神経細胞に豊富に存在し、GABA 受容体（注1）を神経細胞の表面へ運ぶ役割を担っています。GABA 受容体の輸送が自閉症の発症に関係することは新たな知見です。自閉症の新しい治療戦略として、GABA 受容体の輸送を改善する薬剤の創製が期待されます。

発表内容：

自閉症は、対人関係の障害、コミュニケーションの障害、反復的・常同的な言語や行動、限定的な興味やこだわりを中核症状とする発達障害のひとつです。また、協調運動障害やてんかん発作などの合併症状もあります。有病率は 80～100 人に 1 人と高く、年々患者数が増加し続けています。原因は先天的な脳の機能障害、特に社会認知機能（他者の心を推し量ったり、他者に共感したりする脳の機能）の障害であると考えられていますが、詳しい発症機構は分かっていません。ヒトの脳には千数百億個の神経細胞（ニューロン）が存在し、個々のニューロンが無数の突起を伸ばして互いに連結して、きわめて複雑な神経回路を作っています。この連結部をシナプスといい、1 個のニューロンが平均して数万個のシナプスを形成しています。シナプスでは、グルタミン酸（興奮性）と GABA（抑制性）を伝達物質とする信号伝達が行われます。正常な脳では両者のバランスが適正に調節されていますが、この調節メカニズムに異常をきたして神経回路の興奮/抑制バランスが乱れると、自閉症を発症すると考えられています。東京大学分子細胞生物学研究所の中村勉講師と秋山徹教授らの研究グループは、GABA の受容体をニューロンの表面に運ぶタンパク質 PX-RICS の異常が、自閉症の原因となることを特定しました。

本研究グループは、大脳皮質・海馬・扁桃体など脳の認知機能に関連する領域の神経細胞に豊富に発現しているタンパク質 PX-RICS を同定し、その遺伝子を欠損するマウスを作製しました。このマウスは外見的には正常でしたが、新規個体に対する興味の減少、他個体からのアプローチに対する応答の減少、超音波域の鳴き声を使った母子コミュニケーションの減少、反復行動の増加、習慣への強いこだわりなど、自閉症の中核症状に類似した多彩な行動異常を示

すことが分かりました。また、協調運動にも障害があり、てんかん発作を起こす薬剤への感受性が高いなど、自閉症の合併症状も見られました。

次に、このような自閉症様行動がどのような分子機序で起こるのか解析しました。細胞の表面で働くタンパク質（受容体や細胞接着分子など）は、細胞内で合成された後、ダイニンなどのモータータンパク質に乗って表面まで運ばれます。本研究グループは、PX-RICS 欠損マウス的大脑皮質ニューロンを培養し、その表面に発現しているタンパク質を調べ、GABA_A受容体の量が顕著に減少していることを見出しました。この減少により、GABAによる抑制性のシナプス伝達も有意に減少していました。また、PX-RICS が GABARAP（注2）および 14-3-3 と結合し、ダイニンと GABA_A受容体を繋ぐアダプター複合体として機能することを見出しました（図1）。これらの事実を総合し、PX-RICS が GABA_A受容体をニューロン表面へ運搬する役割を担っていると結論づけました。さらに、PX-RICS 欠損マウスにクロナゼパム（注3）を投与してニューロン表面に残存する GABA_A受容体を活性化すると、マウスの自閉症行動がほぼ正常レベルまで改善されることが分かりました。つまり、PX-RICS 遺伝子の欠損により GABA_A受容体をニューロン表面に発現できなくなると、自閉症の発症に直接結びつくことが示されました。

それでは、PX-RICS はヒトの自閉症の発症に関与するのでしょうか。ヤコブセン症候群は 11 番染色体長腕末端部の欠失に起因する疾患で、特徴的な顔貌（三角頭蓋、両眼隔離、短く上向きの鼻、下顎後退など）、心奇形、血小板減少、精神運動発達遅滞など多彩な先天異常を現します。また、その半数以上の症例で自閉症を発症します。11 番染色体長腕末端部のうち自閉症を発症したヤコブセン症候群患者で共通して欠失しているのは約 240kb（キロベース）で、この領域内に PX-RICS をはじめ KCNJ1、KCNJ5、TP53AIP1 という 4 つの遺伝子が位置することが分かっていました。このうち、KCNJ1 は腎臓で、KCNJ5 は副腎で機能するカリウムチャンネル、TP53AIP は胸腺に局在するアポトーシス関連タンパク質をコードする遺伝子で、いずれも脳の機能とは無関係です。本研究により、PX-RICS 遺伝子が脳の認知機能に関連する領域のニューロンで発現し、GABA_A受容体のニューロン表面への運搬という重要な機能を担っており、その機能を失うと自閉症様行動を引き起こすことが明らかになり、ヤコブセン症候群患者に発症する自閉症の原因遺伝子が PX-RICS であると特定できました（図2）。

自閉症の原因遺伝子としては、グルタミン酸シナプスを構築している Neuroligin や Shank、GABA を放出する側のニューロン（シナプス前のニューロン）で機能する Cntnap2 や Scn1a などのタンパク質をコードする遺伝子が、欧米の研究グループによりすでに報告されています。本研究では、GABA_A受容体の輸送機序の異常、すなわち GABA を受け取る側のニューロン（シナプス後のニューロン）の異常が自閉症の発症に寄与するという知見が得られました。このようなポストシナプスの異常による自閉症発症メカニズムはこれまで知られていなかった新たな知見です。この輸送メカニズムを標的とし GABA_A受容体の表面発現を促進する薬剤を創製するなど、自閉症の新たな治療戦略への貢献が期待されます。また、PX-RICS 欠損マウスは自閉症の中核症状と主要合併症を幅広く呈することから、優れた自閉症モデルとして新薬創製に貢献することが期待されます。

なお本研究は、東京大学医科学研究所基礎医科学部門神経ネットワーク分野の真鍋俊也教授、カリフォルニア大学サンディエゴ校のポール・グロスフェルド博士との共同研究によるものです。

発表雑誌：

雑誌名： Nature Communications

論文タイトル： *PX-RICS* deficient mice mimic autism spectrum disorder in Jacobsen syndrome through impaired GABA_A receptor trafficking

著者： Tsutomu Nakamura*, Fumiko Arima-Yoshida, Fumika Sakaue, Yukiko Nasu-Nishimura, Yasuko Takeda, Ken Matsuura, Natacha Akshoomoff, Sarah N. Mattson, Paul D. Grossfeld, Toshiya Manabe & Tetsu Akiyama

DOI 番号： 10.1038/ncomms10861

問い合わせ先：

東京大学分子細胞生物学研究所分子情報研究分野

講師 中村 勉

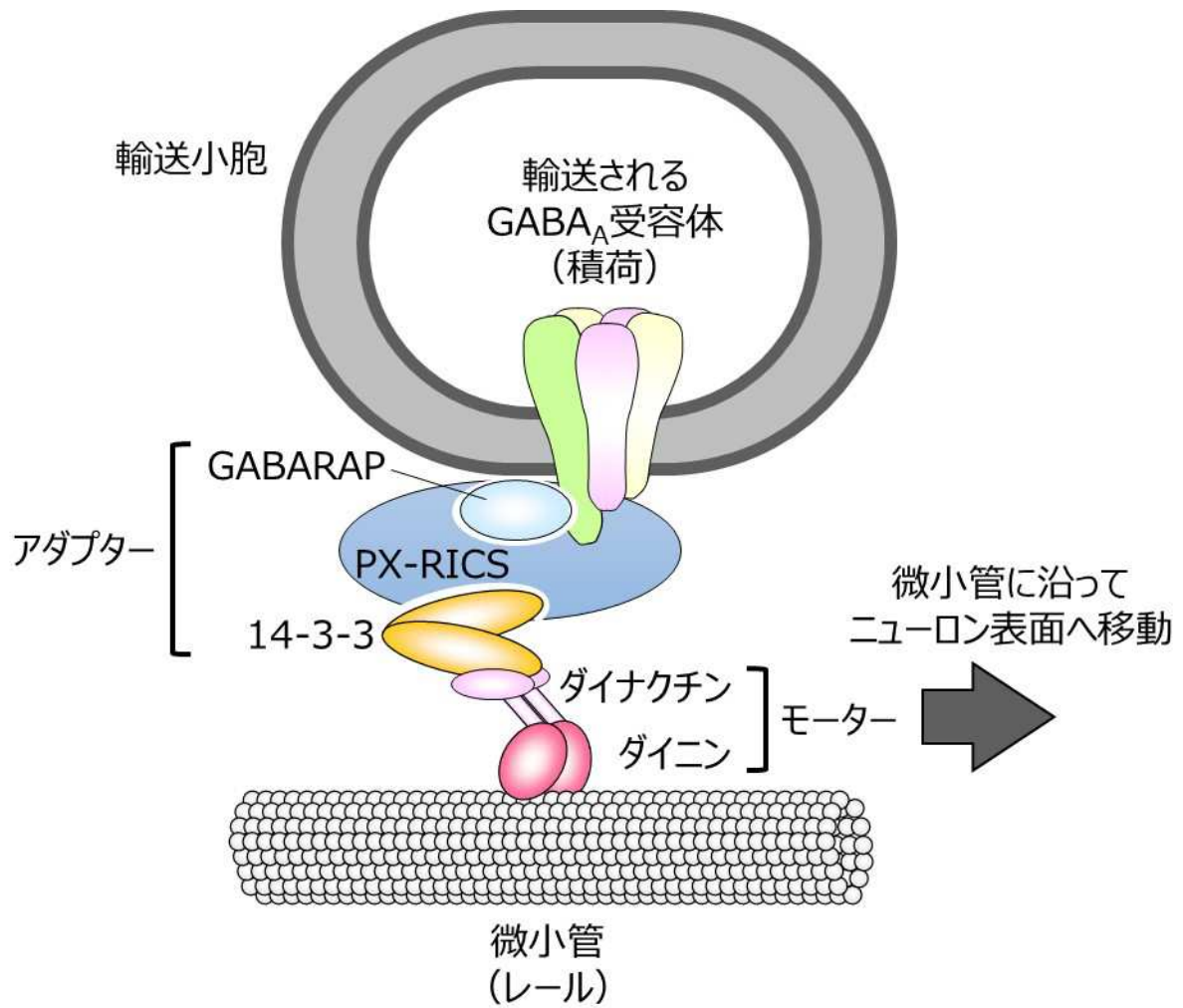
用語解説：

(注1) GABA 受容体： 抑制性の神経伝達物質 GABA (γ -aminobutyric acid) を受け取る受容体で、シナプスの後ろ側のニューロンの表面に発現しています。イオンチャネル型の GABA_A および GABA_C 受容体と代謝型の GABA_B 受容体がありますが、脳で機能する主要な GABA 受容体は GABA_A 受容体です。GABA が GABA_A 受容体に結合すると、受容体を通して Cl⁻ イオンが細胞内に流入し、Na⁺ イオンに起因する神経の興奮を抑制します。

(注2) GABARAP： GABA_A receptor-associated protein の略号で GABA_A 受容体の細胞内領域に結合するタンパク質として 1999 年に報告されました。

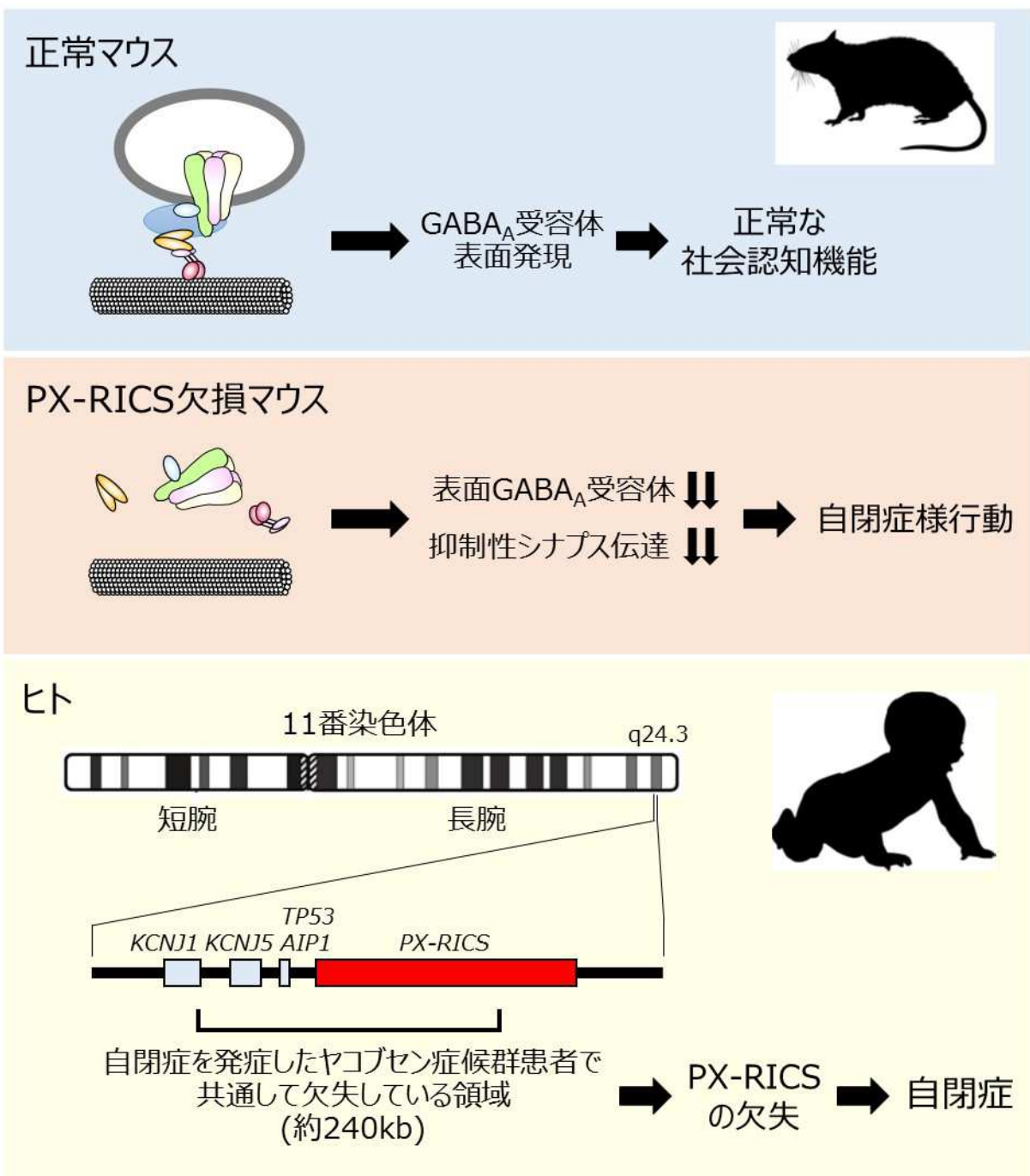
(注3) クロナゼパム： GABA_A 受容体に結合し活性化する作用があり、日本では抗てんかん薬として汎用されています。

9. 添付資料：



(図1)

PX-RICS は GABARAP および 14-3-3 と結合してアダプター複合体を形成し、ダイニン-ダイナクチン複合体 (モーター) と GABA_A受容体 (積荷) を連結する。ダイニンは微小管 (レール) に沿って移動し、GABA_A受容体を含む輸送小胞をニューロン表面に運搬する。



(図2)

正常マウスでは、PX-RICS を核とする GABA_A 受容体輸送複合体が形成され、GABA_A 受容体がニューロン表面に正常に発現するため、神経回路の興奮/抑制バランスが適切に制御され、正常な社会認知機能が発揮される。PX-RICS を欠損するマウスでは、GABA_A 受容体輸送複合体が形成できず、GABA_A 受容体の表面発現が損なわれる結果、社会認知機能に障害をきたし、自閉症に類似した行動異常となって現れる。ヒトでは、11 番染色体長腕の末端部が欠失するとヤコブセン症候群を発症するが、このとき PX-RICS を含む領域が欠失すると、自閉症を合併することになる。