

「こころ」の基盤をなす情動の異常と自閉症 — 両者をリンクする分子 PX-RICS —

発表者：

中村 勉（東京大学定量生命科学研究所 分子情報研究分野 客員准教授）

秋山 徹（東京大学定量生命科学研究所 分子情報研究分野 特任教授）

雑誌名：「*EBioMedicine*」（7月22日）

発表のポイント：

- ◆自閉症の発症原因となるタンパク質 PX-RICS が、脳の扁桃体が司る情動学習に必須の分子であることを見出しました。
- ◆自閉症発症の背景には扁桃体の情動機能の障害がありますが、その障害に至る新しいメカニズムを分子レベルで明らかにしました。
- ◆PX-RICS の機能の異常が扁桃体の情動機能の障害をもたらすことが示され、発症機序の理解が進むだけでなく、この機序に基づいた治療戦略の確立が可能になります。

発表概要：

情動は「こころ」の基盤をなす脳の重要な機能です。喜怒哀楽といった根源的な心の動きだけでなく、より高次元の社会的感情までも含み、動物の社会行動を強く支配しています。情動を司るのは脳の「扁桃体（注1）」と呼ばれる部分で、その機能障害が自閉症の発症に直結していると考えられています。しかし、その分子機序はよく分かっていませんでした。東京大学定量生命科学研究所分子情報研究分野の中村勉客員准教授・秋山徹特任教授らは、独自に同定した自閉症原因タンパク質 PX-RICS を欠損したマウスを用いてその情動機能を解析しました。その結果、PX-RICS が扁桃体に依存した情動機能に必須であることを見出し、情動機能の障害が自閉症を誘起する機序を明らかにしました。PX-RICS の機能の異常が扁桃体の情動機能の障害をもたらし、これが自閉症発症につながることを示されたことにより、発症機序や病態の理解が進み、新たな治療戦略の開発に資することが期待されます。

発表内容：

① 研究の背景・先行研究における問題点

自閉症の個人や動物モデルの脳機能の研究から、自閉症の発症には GABA_A 受容体を介した抑制性神経伝達の制御不良が重要であると考えられています。GABA シナプス（注2）は、周囲のシナプス活動に応じて伝達効率を柔軟に変化（可塑的変化）させます。この変化を可能にする代表的なメカニズムの一つに、「NMDA 受容体依存性の抑制性長期増強（iLTP）（注3）」があります（添付資料）。グルタミン酸シナプス（注4）の活動により NMDA 受容体が穏やかに刺激されると、活性化された CaMKII（注5）が標的タンパク質をリン酸化することでニューロン表面の GABA_A 受容体を増加させ、最終的に GABA シナプスの伝達効率を增強します。CaMKII の標的タンパク質として、GABA_A 受容体の裏打ちタンパク質 Gephyrin や GABA_A 受容体自身が知られています。しかし、ニューロン表面へ GABA_A 受容体を輸送する過程を促進させるための標的タンパク質はこれまで不明でした。

本研究グループは、脳で強く発現するタンパク質 PX-RICS を同定し、ニューロン表面への GABA_A 受容体輸送に関与することを明らかにしてきました。また、PX-RICS がヤコブセン症候群（注6）患者の半数以上に発症する自閉症の原因であることや、PX-RICS を欠損したマウスが多彩な自閉症様行動を示すことを見出してきました。本研究では、NMDA 受容体依存性 iLTP の過程で促進される GABA_A 受容体輸送にフォーカスし、PX-RICS の役割について解析を行いました。

② 研究内容（具体的な手法など詳細）

培養海馬ニューロンを低用量の NMDA でごく短時間刺激することで、NMDA 受容体依存性 iLTP を惹起できます。野生型マウスのニューロンでは表面の GABA_A 受容体が増加しましたが、PX-RICS 欠損マウスのニューロンでは増加は認められませんでした。このとき野生型マウスニューロンでは、PX-RICS が CaMKII 依存的にリン酸化され、その結果 PX-RICS と 14-3-3 タンパク質（PX-RICS と結合して GABA_A 受容体輸送に共に携わるタンパク質）との複合体形成が促進されて、GABA_A 受容体輸送が亢進していることが分かりました。これらの知見から、NMDA 受容体依存性 iLTP における CaMKII のターゲットの一つが PX-RICS であり、ニューロン表面への GABA_A 受容体輸送を促進するための制御点であることが示唆されました。

扁桃体は情動に関連した記憶形成に中心的な役割を果たしており、その機能障害は自閉症の発症に密接に関連しています。また扁桃体は、PX-RICS が特に強く発現している脳領域でもあります。そこで、扁桃体の GABA シナプス活性と可塑性に依存することが知られている恐怖条件付けテスト（注7）を実施しました。その結果、PX-RICS 欠損マウスは扁桃体に依存した恐怖学習能力が著しく低下していること、クロナゼパム投与により GABA_A 受容体シグナルを賦活化すると恐怖学習能力が改善することが分かりました。結論として、PX-RICS による GABA_A 受容体の細胞内輸送は GABA シナプスの可塑性制御の鍵であり、この輸送機能の障害は扁桃体における情動学習に異常をもたらし、結果的に自閉症様の社会行動を誘起すると考えられました。

③ 社会的意義・今後の予定 など

ヤコブセン症候群に合併する自閉症での欠失に加えて、非症候群性の自閉症・統合失調症・アレキシサイミア（失感情症、感情を認知することの障害）において、PX-RICS 遺伝子の稀な一塩基多様性が見つかっています。PX-RICS による GABA_A 受容体輸送の障害が、社会性や情動に関連した脳の情報処理に対して深刻な影響を与えることを物語っています。本研究により、扁桃体機能の障害と自閉症の発症を分子レベルでリンクする PX-RICS の新機能（GABA シナプス可塑性の制御）が明らかになったことで、自閉症の発症機序や病態発現の理解が深まり、新たな治療戦略の確立に繋がることが期待されます。

発表雑誌：

雑誌名：「*EBioMedicine*」（7月22日）

論文タイトル：The Autism-Related Protein PX-RICS Mediates GABAergic Synaptic Plasticity in Hippocampal Neurons and Emotional Learning in Mice

著者：Tsutomu Nakamura*, Fumika Sakaue, Yukiko Nasu-Nishimura, Yasuko Takeda, Ken Matsuura, Tetsu Akiyama

DOI 番号：https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.07.011

アブストラクト URL：

https://www.ebiomedicine.com/article/S2352-3964(18)30254-8/abstract

問い合わせ先：

東京大学定量生命科学研究分子情報研究分野
客員准教授 中村 勉 (なかむら つとむ)

用語解説：

(注1) 扁桃体：大脳辺縁系の一部で、高等脊椎動物の側頭葉内側に存在する神経細胞の集合体。扁桃 (アーモンド) 形をしている。情動に関連した情報処理と記憶形成・保持に中心的な役割を果たしている。

(注2) GABA シナプス：脳における主要な抑制性シナプスであり、神経伝達物質として GABA (γ -アミノ酪酸) が、受容体として主に GABA_A 受容体が機能する。

(注3) 抑制性長期増強：神経細胞やシナプスの活動により抑制性シナプス (ここでは GABA シナプス) の伝達効率が増強され、その状態が長期に渡り維持される現象。高次脳機能の分子基盤の一つとされている

(注4) グルタミン酸シナプス：脳における主要な興奮性シナプスであり、神経伝達物質としてグルタミン酸を使用し、受容体は三種類が存在する (本研究では NMDA 受容体に注目している)。

(注5) CaMKII：Ca²⁺/カルモジュリン依存性タンパク質リン酸化酵素。NMDA 受容体の活性化により細胞内に流入した Ca²⁺とカルモジュリンにより活性化され、標的タンパク質をリン酸化する。

(注6) ヤコブセン症候群：11 番染色体長腕の末端部分の欠失に起因する先天性疾患で、多発奇形 (特徴的な顔貌・血小板減少症・左心低形成など) と精神発達遅滞を特徴とする。

(注7) 恐怖条件付けテスト：床に電線を敷いたチャンバーにマウスを入れ、電子音を 30 秒鳴らした終了直前に軽い電気ショックを 2 秒間与える (電子音を条件刺激とする恐怖音条件づけ)。その 24 時間後に、電気ショックを与えた時とは異なるチャンバーにマウスを入れ、条件刺激である電子音を鳴らした時のすくみ反応 (フリージング) 時間を測定する。恐怖学習能力の低い PX-RICS 欠損マウスは、野生型マウスに比べてすくみ反応の時間が短い。このテストのパフォーマンスは、扁桃体機能に依存することが知られている。

添付資料：

iLTP 概略図

