



2020年12月18日

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター (NCNP)

自閉症や統合失調症、知的障害など、様々な精神発達障害に関わる *AUTS2* 遺伝子の 小脳発達における役割を解明

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター (NCNP) 神経研究所病態生化学研究部の星野幹雄部長、堀啓室長および東京医科歯科大学後期博士課程の山城邦比古らの研究グループは、自閉症や知的障害、統合失調症など、様々な精神疾患に関わる *AUTS2* 遺伝子の小脳発達に果たす重要な役割を明らかにしました。

AUTS2 遺伝子は、自閉症や知的障害、統合失調症、ADHD など、様々な精神疾患に関わることが知られています。これまで、主に大脳や海馬を対象とした研究から、この遺伝子がコードする *AUTS2* タンパクが神経細胞の形態や動きを調節したり、脳発達に必要な様々な遺伝子の発現を調節したりするなど、多彩な働きを持つタンパクであることが示されてきました。一方で、*AUTS2* は小脳にも存在していますが、その役割については全く分かっていませんでした。また、*AUTS2* 遺伝子の異常が小脳の機能にどのような障害をもたらし、その結果、精神活動にどのような影響を与えるのかも明らかにされていませんでした。

本研究グループは、*AUTS2* が小脳の主要な神経細胞の一つであるプルキンエ細胞の成熟やシナプス形成に関わることを明らかにしました。小脳は古くから運動の中枢として知られていますが、近年の研究から、認知機能やコミュニケーションなど、より高次な精神活動にも関わる可能性が示唆されています。本研究グループが *Auts2* 遺伝子を破壊した遺伝子改変マウス (*Auts2* ノックアウト (KO) マウス) を作製したところ、正常なマウスと比べて小脳が著しく小さくなっていることを発見しました (図1)。発達過程にある *Auts2* KO マウスの小脳では、プルキンエ細胞の神経突起が短く、枝分かれの少ない未熟な形態を示していました。さらに、プルキンエ細胞上に作られるシナプスにも異常が見られ、小脳の神経系ネットワーク形成が破綻していることが分かりました。また、この *Auts2* KO マウスは運動学習に障害を示し、さらには、仲間のマウスとうまくコミュニケーションが取れないなど、自閉症によく似た症状も示すことも分かりました。つまり、*AUTS2* はプルキンエ細胞の成熟を促し、シナプスを介した神経系ネットワーク形成に関わることで、小脳の正常な発達にた

いへん重要な働きをする遺伝子であることが分かりました。今回の成果から、小脳発達に果たす AUTS2 の役割が明らかになっただけでなく、その異常によってもたらされる様々な精神疾患の理解にも繋がると考えられます。

本研究成果は米国東部時間 12 月 18 日午前 0 時に、米国のオンライン総合学術雑誌「iScience」に掲載されました。

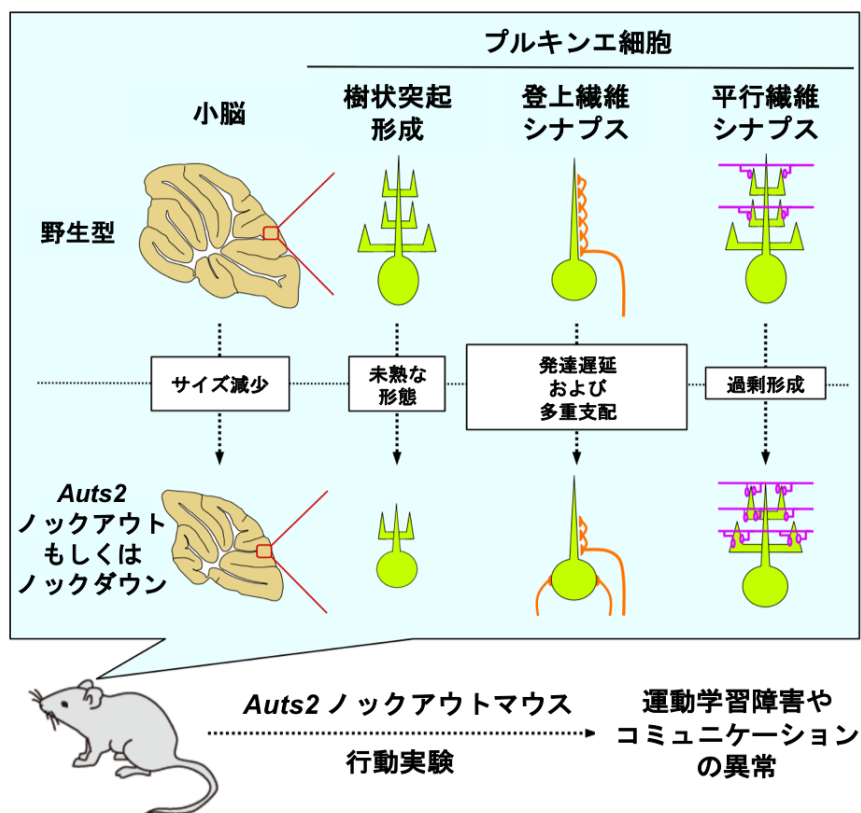


図 1 *Auts2* 遺伝子の異常によって引き起こされる小脳の発達障害

■研究の背景

AUTS2 遺伝子 (*autism susceptibility candidate 2*) は、2002 年に自閉症を患う一卵性双生児で異常が見つかったことから、初めて自閉症との関連性が示唆されました。その後、この遺伝子の異常が自閉症に加え、統合失調症や知的障害、ADHD (注意欠如・多動症)、てんかんなど様々な精神・神経疾患患者でも見つかり、*AUTS2* 遺伝子が広く精神発達障害に関わることが示唆されてきました。この遺伝子から生み出される *AUTS2* タンパクは神経細胞の核や細胞質に存在していますが、長らく *AUTS2* タンパクの機能については明らかにされず、この遺伝子の異常がどのように精神疾患を引き起こすのかは分かっていませんでした。

2014年に星野・堀らの研究グループは、細胞質に存在するAUTS2が細胞骨格系タンパクを介して細胞の形態や動きを制御することで、発達中の大脳皮質で起こる神経細胞の移動や神経突起の伸展などを調節するタンパクであることを初めて明らかにしました。さらに最近では、シナプスの形成やその維持にもAUTS2が重要な役割をはたしていることを明らかにしています。また、核に存在するAUTS2が、様々な遺伝子の発現を調節する転写調節因子としても働くことが報告されています。AUTS2は大脳の前頭前野や海馬といった、脳の中でも特に高いレベルの精神機能（記憶、学習、意思決定やコミュニケーションなど）に関わる脳部位に強く発現していることから、これまでは主に大脳や海馬を対象として研究が進められてきました。一方で、AUTS2は小脳にも強く発現していますが、その役割については全く分かっていませんでした。また、小脳でのAUTS2の機能が失われることで、精神活動にどのような影響を及ぼすかについても明らかにされていませんでした。

■研究の概要

本研究グループは、小脳が発達していく過程でAUTS2がどのような役割を担うのかを調べるため、小脳を含むごく一部の脳組織のみで*Auts2*遺伝子を破壊した遺伝子改変マウス（*Auts2*コンディショナルKOマウス）を作製しました。この*Auts2*KOマウスの脳を観察したところ、正常なマウスと比べて小脳が明らかに小さくなっていることが分かりました（図2）。

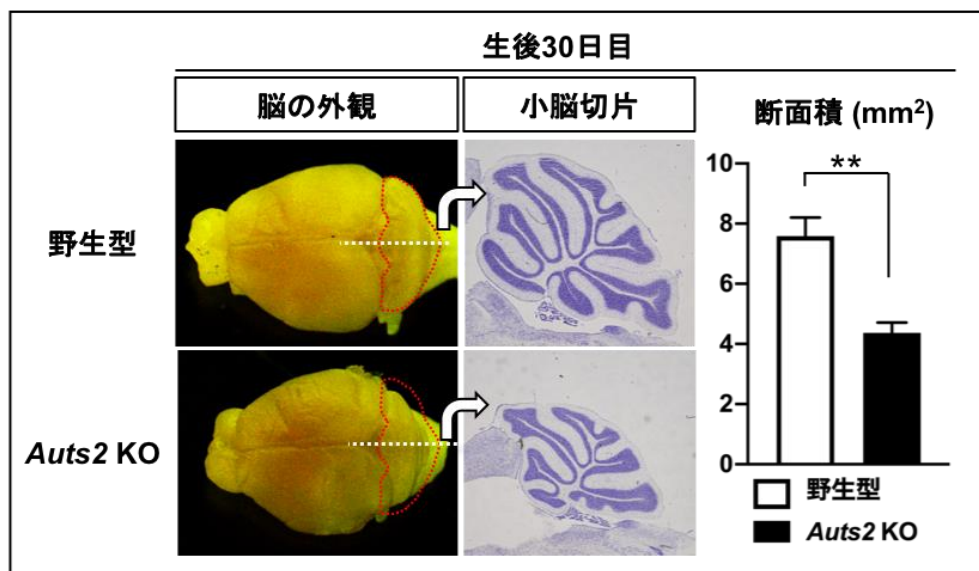
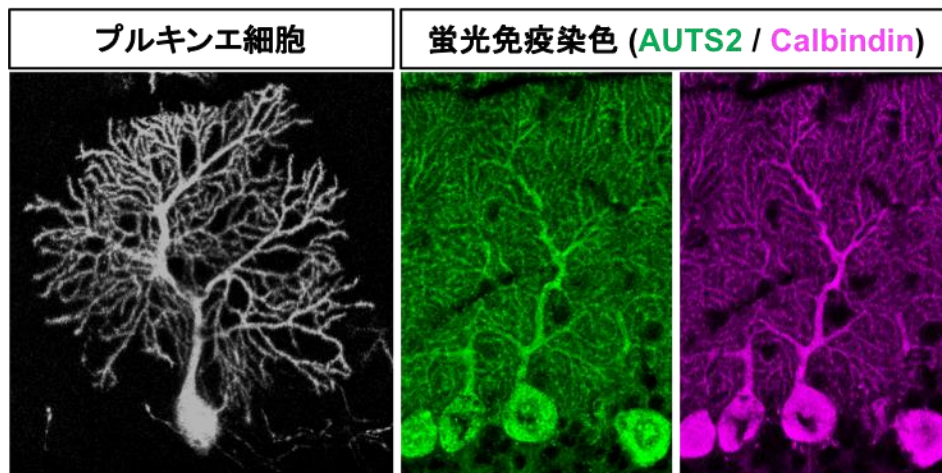


図 2 *Auts2* 遺伝子の異常は顕著な小脳の縮小を引き起こす



左図; プルキンエ細胞の形態
右図; 抗AUTS2抗体を用いた蛍光免疫染色

図 3 正常な小脳で AUTS2 はプルキンエ細胞に発現する

正常な小脳では、プルキンエ細胞とゴルジ細胞という2種類の神経細胞にのみ AUTS2 が発現しています。小脳の主要な出力細胞であるプルキンエ細胞は、大きな細胞体と複雑多岐に枝分かれした樹状突起を持つ、非常にユニークな形態を示す神経細胞の一つですが（図3）、*Auts2*KO マウスではこのプルキンエ細胞の数が少なくなっていることがわかりました。小脳はその大部分が顆粒神経細胞によって占められていますが、プルキンエ細胞は顆粒神経細胞の増殖を促すことで、小脳サイズを調節する役割も担っています。つまり、*Auts2* KO マウスではプルキンエ細胞が減ってしまったことにより顆粒神経細胞の増殖がうまくいかず、結果的に小脳が小さくなったと考えられます。また、*Auts2*KO マウスのプルキンエ細胞は樹状突起の成長速度が遅く、枝分かれ構造の乏しい未熟な細胞形態を示していました。さらに、プルキンエ細胞の成熟に伴って発現するいくつかのマーカー遺伝子 (*Cacna1a* など) の発現量も低下していることから、AUTS2 はプルキンエ細胞の成熟に関わる様々な遺伝子の発現調節を行うことで、プルキンエ細胞の成熟を促す働きがあるのではないかと考えられます。

プルキンエ細胞は、小脳内で処理された情報を上位の脳へと伝える唯一の出力細胞として働きます。この情報伝達は神経細胞同士を繋ぐ「興奮性シナプス」を介して行われますが、プルキンエ細胞には2種類の興奮性シナプスが形成されます（前出図1）。ひとつは、下オリーブ核から投射される神経繊維との間に「登上繊維シナプス」を、もう一つは小脳内の顆粒神経細胞から伸びる神経繊維との間に「平行繊維シナプス」を作ります。登上繊維シナプスはその名の通り、プルキンエ細胞の樹状突起に沿って入力繊維が登上しながら、プルキンエ細胞の樹状突起上にシナプスを形成していきます。この登上繊維シナプスの進展速度が *Auts2*KO マウスでは非常に遅く、結果的に完成された小脳では、登上繊維シナプスの数が

少なくなっていました(図4)。またこれとは逆に、平行繊維シナプスは通常よりも過剰に作られていることが分かりました(図4)。一方で、抑制性シナプス(神経活動を抑制する方向に働くシナプス)に対してはこのような障害は見られません。つまり、*Auts2*KOマウスの小脳では、プルキンエ細胞を介した神経系ネットワークの興奮性/抑制性バランスが破綻していると考えられます。このような現象は以前にも、海馬や大脳皮質の神経細胞でも共通して見られており、AUTS2が様々な脳領域に共通したメカニズムによってシナプス形成に関わっている可能性が示唆されます。

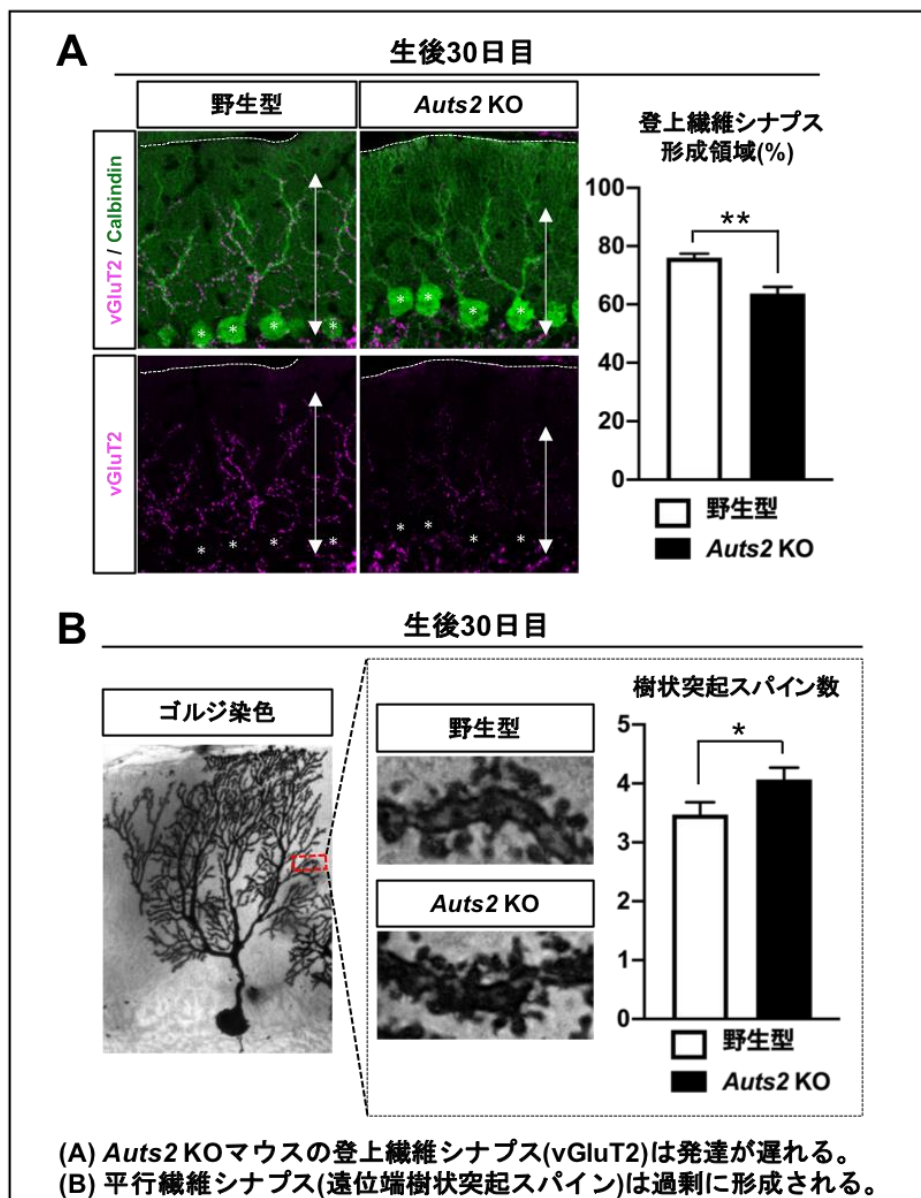


図 4 *Auts2* KO マウスのプルキンエ細胞における神経回路形成の破綻

(A) 正常マウス（野生型）と比べて、プルキンエ細胞（緑色）の樹状突起に沿って作られる登上繊維シナプス（マゼンタ色）の数が *Auts2*KO マウスでは減少していた。(B) 正常マウスと比べ、*Auts2*KO マウスでは樹状突起スパイン（大部分が平行繊維シナプス）の数が増加していた。

さらに、この *Auts2* KO マウスは歩行などの基本的な動作については目立った障害は示さないものの、難しい運動課題を学習する能力が低下していました。また興味深いことに、*Auts2* KO マウスは仲間のマウスと音声（鳴き声）を介したコミュニケーションがうまく取れないなど、自閉症によく似た症状も示すことが分かりました。つまり、小脳での *AUTS2* の機能が失われると、運動制御のみならず、コミュニケーション能力など、より高次の精神機能も障害されることが示めされました。

■今後の展望

これまで、小脳は主に身体の動きをコントロールしたり、新しい動作を学習したりといった、運動を制御する器官であると考えられてきました。しかし最近の研究から、知覚情報の統合や情動の制御、コミュニケーションといった高次の精神活動にも小脳に関わることが示唆されています。また、小脳機能障害によって運動失調をきたす患者さんの中には、自閉症様の症状を示す方もおられることから、小脳の機能障害と精神疾患との関連性についても盛んに研究が行われています。しかしながら、現在のところまだその詳しいメカニズムについては明らかになっていません。今回の成果から、様々な精神疾患に関わる *AUTS2* 遺伝子の小脳発達に果たす役割を明らかにしたことで、今後、小脳の機能障害によって引き起こる運動失調や自閉症などの病態解明や治療法の開発に繋がるものだと考えられます。

■用語の説明

1) *AUTS2* 遺伝子

ヒト第7染色体上の全長約120万塩基にもおよぶ広い領域に存在する遺伝子。2002年に自閉症スペクトラム障害との関連が指摘されたが、その後、ADHD、知的障害、統合失調症、薬物依存、などの幅広い精神疾患と関わることがわかってきた。*AUTS2* 遺伝子領域は比較的脆弱で、破壊されやすいとされている。この遺伝子のコードする *AUTS2* タンパクには、これといった分子モチーフが無く、その働きは長らく謎のままであった。過去に我々は、細胞質にある *AUTS2* タンパクが細胞骨格の制御を介して細胞の移動や形態形成に関わることを明らかにしたが、細胞核内に存在する *AUTS2* タンパクが遺伝子発現を調節することも知られている。

2) プルキンエ細胞

小脳皮質を構成する抑制性神経細胞の一つで、大きな細胞体と複雑に枝分かれした樹状突起を持つ特徴的な形態を持つ。胎児期に脳室帯から生み出されたプルキンエ細胞は小脳皮質へと移動した後、一列に並んでプルキンエ細胞層を形成する。生後間もなくの間、細胞体から複数の樹状突起が形成されるが、その多くは数日間で消失し（これを樹状突起の刈り込みという）、残された1～2本の樹状突起が複雑に枝分かれしながら表層へと伸びて分子層を形成する。

3) 登上繊維シナプス

延髄の一部である下オリーブ核から投射された神経繊維とプルキンエ細胞の樹状突起上との間に形成される興奮性シナプスで、主に協調運動の制御などに関わる。生後間もなくの小脳では、1つのプルキンエ細胞に複数の登上繊維がシナプスを形成するが、神経伝達強度が最も強い1本の繊維のみが選択され、残りの登上繊維は全て刈り込まれる。その後、選択された登上繊維はプルキンエ細胞の樹状突起の幹部に沿って表層へと登上しながら興奮性シナプスを形成していく。

4) 平行繊維シナプス

プルキンエ細胞層よりも深部に位置する顆粒細胞は、非常に細胞密度の高い顆粒細胞層を形成する。顆粒細胞は小脳皮質の表層へと垂直に軸索を伸ばし、分子層に侵入すると今度はT字のように左右に枝分かれして水平に繊維を伸ばしながら、プルキンエ細胞の樹状突起上に興奮性の平行繊維シナプスを形成する。1つのプルキンエ細胞には約20万個もの平行繊維シナプスが形成される。

■原著論文情報

論文名：AUTS2 governs cerebellar development purkinje cell maturation, motor function and social communication

著者：Kunihiko Yamashiro, Kei Hori, Esther S.K. Lai, Ryo Aoki, Kazumi Shimaoka, Nariko Arimura, Saki F. Egusa, Asami Sakamoto, Manabu Abe, Kenji Sakimura, Takaki Watanabe, Naofumi Uesaka, Masanobu Kano, Mikio Hoshino.

掲載誌：iScience 2020

doi：10.1016/j.isci.2020.101820

<https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101820>

■研究経費

本研究結果は、日本学術振興会・科学研究費補助金、新学術領域研究「個性創発脳」、日本医療研究開発機構「脳科学研究戦略推進プログラム」および国立精神・神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費の支援を受けて行われました。

■お問い合わせ先

【研究に関するお問い合わせ】

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 神経研究所
病態生化学研究部

星野幹雄（ほしの みきお）

〒187-8502 東京都小平市小川東町 4-1-1

Tel: 042-346-1722（代表）／FAX：042-346-1752

Email: hoshino(a)ncnp.go.jp

【報道に関するお問い合わせ】

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 総務課 広報係

〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1

TEL: 042-341-2711（代表） FAX：042-344-6745

E-mail: ncnp-kouhou(a)ncnp.go.jp

※E-mail は上記アドレス(a)の部分を@に変えてご使用ください。