

自閉症の根本治療にマウスで初成功 ～次世代の治療戦略を提唱～

ポイント

- 自閉症の治療は発症原因に根ざした**根本的な治療法が存在しない**
- 発達障害・精神疾患に関与する遺伝子 **CAMDI** の欠損マウスは**自閉症様行動**を示す
- 自閉症様行動を引き起こす**神経細胞移動の遅延**は**中心体の未成熟**が原因と判明
- 中心体の未成熟は **HDAC6** の**過剰活性化**が原因と判明
- **HDAC6** 特異的阻害剤の投与により**神経細胞移動の遅延は回復し自閉症様行動が改善**

■概要■

自閉症などの発達障害や統合失調症などの精神疾患の研究は、大きな社会的要請もあり重要な研究課題となっています。これまでもその発症要因や治療法を探るために、遺伝子・分子レベルで研究されてきましたが、未だ発症原因に根ざした**根本的な治療法**は確立されていません。

この度、東京薬科大学生命科学部の福田敏史講師、柳茂教授らのグループは、発達障害・精神疾患の発症との関与が示唆される遺伝子 **CAMDI** の欠損マウスを作製して解析を行いました。その結果、発達障害の原因の一つと考えられている大脳皮質の**神経細胞移動の遅延**が観察され、実際にこのマウスは多動、繰り返し行動、新規環境への適応不全などの典型的な**自閉症様行動**を示すことがわかりました。さらに、CAMDI が HDAC6 の酵素活性を制御していることを突き止め、CAMDI の欠損が **HDAC6** の**過剰な活性化**を招いた結果、神経細胞の移動を調節する**中心体が未成熟**となり、神経細胞移動の遅延を引き起こすことを明らかにしました。これは自閉症の新たな発症メカニズムとしても注目されます。さらに、胎生期に HDAC6 特異的阻害剤である **TubastatinA** を投与すると、神経細胞の移動は正常に戻り、**自閉症様行動も劇的に回復**しました。これはマウスを用いた**世界初の自閉症様行動の根本治療**の成功例であり、次世代の治療戦略の方向性を示す画期的な研究成果です。

■発表雑誌■

雑誌名：EMBO Reports

論文名：Rescue of CAMDI deletion-induced delayed radial migration and psychiatric behaviors by HDAC6 inhibitor

掲載日：日本時間10月13日8時／標準時間 月日時

<http://embor.embopress.org/cgi/doi/10.15252/embr.201642416>

■注意事項■

日本時間10月13日8時(国際標準時月日時)以前の公表は禁じられています。

(新聞掲載は、14日朝刊以降、解禁となります。)

EMBO Press Production: Melissa McCulloch - mmcculloch@wiley.com

■発表者■ 東京薬科大学 生命科学部 分子生化学研究室

福田敏史 E-Mail: tfukuda@toyaku.ac.jp柳 茂 E-Mail: syonagi@toyaku.ac.jp

TEL: 042-676-7146

■お問い合わせ

東京薬科大学 総務法人広報課

TEL: 042-676-1649 E-Mail: kouho@toyaku.ac.jp

〒192-0392 東京都八王子市堀之内 1432-1

研究背景・経緯

精神疾患とは、持って生まれた心や脳の特性（個性）によって日常生活に支障をきたす疾患です。代表的なものとして統合失調症や自閉症、注意欠陥多動性障害、学習障害等の発達障害を含みます。最近では大人になってから発覚する発達障害として、適応障害や引きこもり等が社会的な問題となっています。これら疾患は、脳の発達期に起きる異常がその発症要因の一つとして考えられていますが、その発症の遺伝子・分子レベルでの解明は不十分であり、さらに疾患に対する根本的な治療法に関してはほとんど明らかになっていません。

大脳皮質は胎生期（お母さんのお腹のなかにいる間）に形成が行われます。大脳皮質を形成する部位では、脳の内側にある神経幹細胞が非対称分裂により神経細胞を生み出します。その神経細胞は、脳の外側へ向かって移動を行うことで将来の大脳皮質に認められる6層構造を形成します。神経細胞の移動の際には、細胞内の微小管骨格で形成される中心体が先行して移動し、その後に核が移動することで細胞全体を移動させます。この一連の動きを繰り返すことで尺取り虫のように細胞移動が行われます。これまでに、微小管骨格や中心体関連の蛋白質の異常が精神疾患の発症に関与することが報告されています。しかし、神経細胞の移動と精神疾患の発症の分子メカニズムとの関連は明らかではありませんでした。

私たちは精神疾患関連蛋白質 DISC1 に結合する新規蛋白質を発見し、CAMDI (Coiled-coil protein Associated with Myosin IIa and DISC1) と名付けました (Fukuda et al. J. Biol. Chem. 2010)。胎生期の脳皮質で発現が認められ、細胞内では中心体で局在が認められること、発現阻害により大脳皮質神経細胞の移動異常を示すことを明らかにしました。また、CAMDI 遺伝子は染色体上の自閉症の原因領域の一つである 2q31.2 に存在します。また近年、フィンランドにおける精神疾患患者のゲノムワイド関連解析により、CAMDI 遺伝子が重篤な精神疾患のリスク遺伝子である可能性が報告されています (Tompp et al. PloS One. 2012)。これらのことから CAMDI の異常が精神疾患様行動に関与する可能性が示唆されました。

研究内容

本研究では、CAMDI 遺伝子の欠損マウスを作成し、その解析を行いました。CAMDI 遺伝子の発現阻害と同様に、欠損マウスでも大脳皮質神経細胞の移動に異常があることを明らかにしました。子宮内遺伝子導入法を用いて解析を行ったところ、発達期に移動の遅れた 2/3 層の性質を持つ神経細胞は、大人になってからも遅れたまま 5/6 層に留まり、本来の神経細胞同士のつながりとは異なる脳領域（線条体）に神経突起を伸ばしていました。この異所投射は従来報告されていなかった現象を初めて確認したものであり、精神疾患の新たな原因の可能性を示します。次に、CAMDI 遺伝子の欠損マウスの行動を解析しました。マウスを広くて新規の明るい箱 (40x40 cm) に入れると、始めは探索行動や不安行動を測定できます。時間とともに慣れてくると、落ち着きや毛繕い等の行動を示します。このオープンフィールドテストの結果、多動、繰り返し行動、新規環境への適応不全の行動が認められたほか、社会性の欠除など典型的な自閉症で認められる行動を示しました。

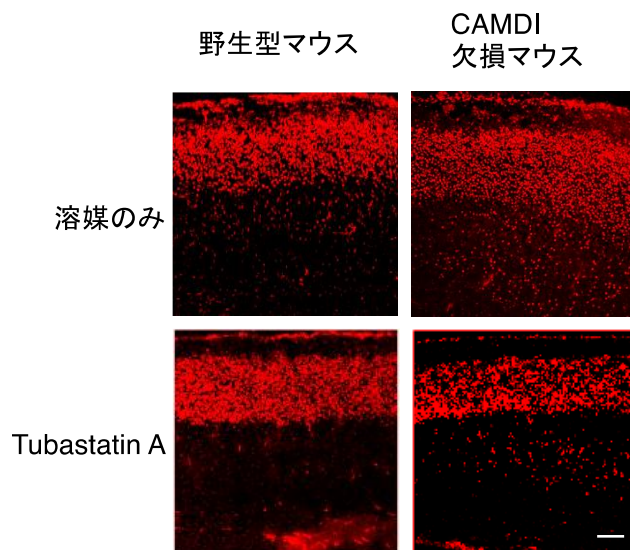
また、CAMDI の結合蛋白質として HDAC6 を発見しました。HDAC6 は脱アセチル化酵素の一つで、主な基質として微小管骨格の主成分であるチューブリンが知られています。そこで、CAMDI 欠損マウスを調べたところ、チューブリンの脱アセチル化が亢進して中心体が不安定化していました。以上のことから、CAMDI は HDAC6 の酵素活性を抑制してアセチル化チューブリンを増加させることで、中心体の微小管骨格を安定化させることを明らかにしました。

CAMDI 欠損マウスでは HDAC6 が異常に活性化されることで大脳皮質神経細胞の移動異常を引き起こし、自閉症様行動を示している可能性が考えられました。そこで HDAC6 特異的な阻害剤である TubastatinA を大脳皮質神経細胞の移動が行われる胎生期に投与することで、自閉症様行動を正常化できる可能性を探りました。その結果、大脳皮質の神経細胞移動の異常が回復し、多動や繰り返し行動、新規環境への適応能力が回復することを明らかにしました。

今後の展開

広範な HDAC 阻害剤の一つに SAHA が知られています。HDAC6 の酵素活性も阻害することが知られている SAHA は別名ボリノスタットと呼ばれ、既に「皮膚 T 細胞性リンパ腫」の治療薬として認可されている薬剤です。このことは、適応を変えること（ドラッグ・リポジショニング）により精神疾患の治療薬として使用できる可能性があります。今後は SAHA の応用を見据えて投

与時期等の検討を行うことで、新たな治療法の確立への道を拓くことが期待されます。



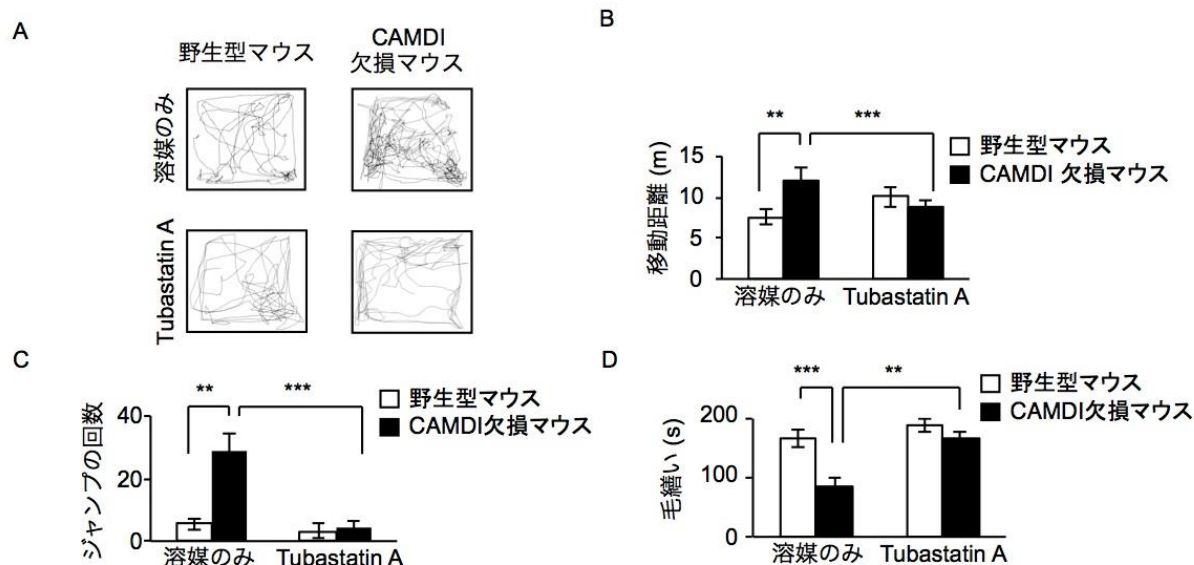
CAMDI 遺伝子欠損マウスの大脳皮質の神経細胞移動の異常と TubastatinA 投与による回復

(左上) 野生型マウスに溶媒のみを投与した。神経細胞 (赤い小さな点一つが一つの細胞) が写真下 (脳の内側) から上 (脳の外側) まで移動した様子を示す。

(右上) CAMDI 遺伝子欠損マウスに溶媒のみを投与した。移動が異常な神経細胞が写真の半分より下に多数認められる。

(左下) 野生型マウスに TubastatinA を投与した。溶媒のみの投与と同様に神経細胞が写真下から上まで移動した様子を示す。

(右下) CAMDI 遺伝子欠損マウスに TubastatinA を投与した。右上と比較して、移動が異常な神経細胞がなくなり正常な細胞移動を示した。

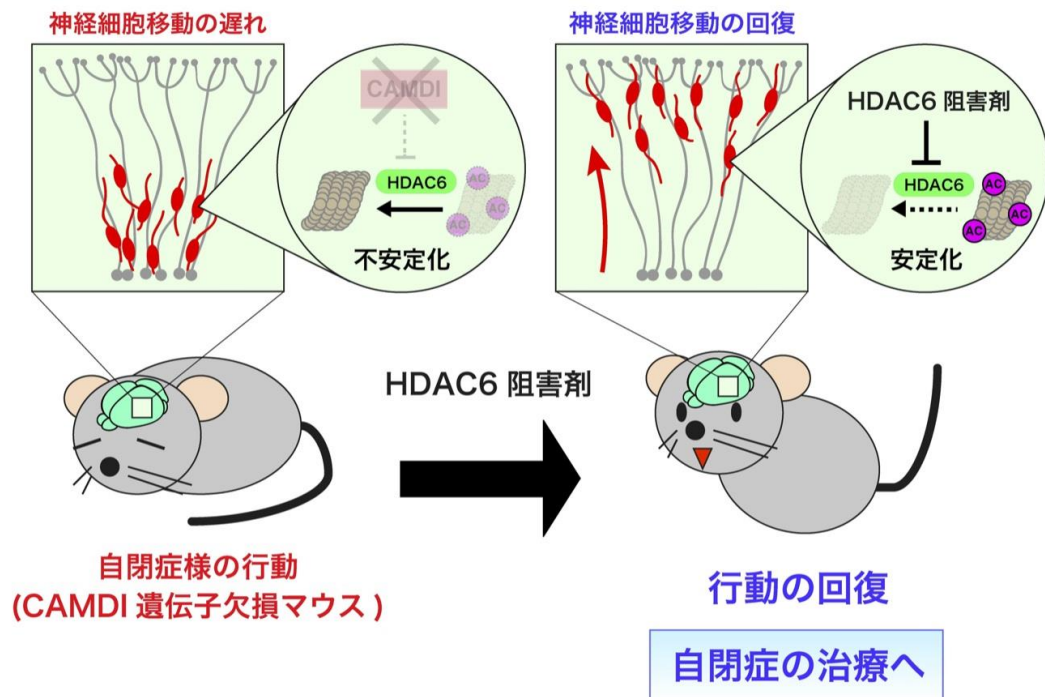


CAMDI 遺伝子欠損マウスの自閉症様行動と TubastatinA 投与による回復

A. オープンフィールドテストにおけるマウスの移動の軌跡。(左上) 野生型マウスに溶媒のみを投与 (右上) CAMDI 遺伝子欠損マウスに溶媒のみを投与。多動が認められる。(左下) 野生型マウスに TubastatinA を投与。(右下) CAMDI 遺伝子欠損マウスに TubastatinA を投与。多動が回復する。

B. オープンフィールドテストにおけるマウスの移動距離。溶媒のみの投与において CAMDI 欠損マウス (黒) は多動を示す。TubastatinA 投与によりその多動は回復する。

- C. オープンフィールドテストにおけるジャンプの回数（繰り返し行動）。溶媒のみの投与において CAMDI 欠損マウス（黒）は繰り返し行動が増加する。TubastatinA 投与により、その回数は減少する。
- D. オープンフィールドテストにおける毛繕いの時間（新規環境への適応）。溶媒のみの投与において CAMDI 欠損マウス（黒）は新規環境への適応時間が減少する。TubastatinA 投与によりその時間は増加・回復する。



模式図

CAMDI は HDAC6 と結合して活性を抑制する。すなわち、CAMDI 遺伝子を欠損することで、HDAC6 の活性が異常に亢進する。その結果、胎生期に起こる大脳皮質の神経細胞の移動が遅れる。大人になってからも遅れた神経細胞はその場所に留まり、本来とは異なる脳の領域に神経突起を伸ばしている。このマウスは多動、繰り返し行動、新規環境への適応不全、社会性の低下など、自閉症で認められる行動を示す。

胎生期に HDAC6 特異的阻害剤を投与することで、神経細胞の移動異常とともに、自閉症様行動が回復する。