

原因の科学的解明から治療法の開発まで 「自閉症の原因を探る:セロトニン・トランスポーター」

🌈 はじめに～セロトニンと自閉症～

自閉症の病態を説明する有力な説の一つに「セロトニン仮説」があります。これは、1) おおよそ 1/3 の自閉症者において、血中セロトニン濃度が上昇する高セロトニン血症が報告されていること、2) 胎児の脳の発生過程において、セロトニンは、神経細胞の成熟、形態、活性、およびシナプスの可塑性に影響を与えること、3) セロトニンは自閉症の症状と関連がある社会性、攻撃性および不安などに影響を及ぼすことから提唱されている仮説です。

🌈 自閉症者の脳におけるセロトニン・トランスポーターの機能低下

血中のセロトニンの濃度は主にセロトニン・トランスポーター (SERT) によって調節されています。従って、自閉症者では SERT が正常に働いていない可能性があります。そこで Nakamura らは、自閉症当事者の自助グループである NPO 法人 アスペ・エルデの会の協力を得て、高機能自閉症者の脳内の SERT をポジトロン断層法により解析しました。その結果、定型発達者に比べ、自閉症者の脳内で広範囲にわたって SERT の機能が低下していることが明らかになり、「セロトニン仮説」を強く支持するものとなりました(図-①上)¹。では、SERT 機能低下の原因はどこにあるのでしょうか。SERT の発現が減少しているのでしょうか。我々は Autism Tissue Program、NICHD BTB for Developmental Disorders および Harvard Brain Tissue Resource Center より提供を受けた自閉症者死後脳と、上記会の協力を得て回収した自閉症者リンパ球を用いて SERT の遺伝子発現を解析しました。その結果、SERT の遺伝子発現自体には異常がないことを明らかにしました(図-①下)²。

🌈 SERT を細胞膜に輸送する分子 NSF

一方で、SERT に結合し SERT の機能を調節する分子がいくつか知られています。上述した結果から、自閉症者での SERT 機能低下には、このような分子が関与している可能性が考えられます。そこで我々は、SERT に結合する分子を同定し、自閉症者での動態を検討することにしました。これまでに報告されている研究では、酵母を使っていることが多く、ヒトの脳における機能に結び付けることが困難です。そこで本研究では、哺乳類の脳内で実際に SERT と結合している分子を得るために、マウスの脳を用いた pull-down 法、それに続く質量分析を行いました。その結果、新規 SERT 結合分子として NSF を同定しました(図-②)²。さらに、SERT を安定的に発現させた細胞において NSF の発現を減少させると、SERT の細胞膜での発現が減少すること、また、SERT の取り込み機能が減少することを明らかにしました(図-③)²。

🌈 自閉症者における NSF の発現

次に、実際、自閉症者において NSF の発現は変化しているのだろうか。という疑問が浮かんできます。我々は、上記死後脳とリンパ球を用いて自閉症者における NSF の発現を解析することにしました。その結果、NSF の遺伝子発現は自閉症者死後脳では減少傾向が、リンパ球では有意な減少がそれぞれ確認されました(図-④)²。これらのことから、自閉症者では NSF が減少し、その結果 SERT の膜移行が滞り、機能低下が起こっていることが示唆されました。

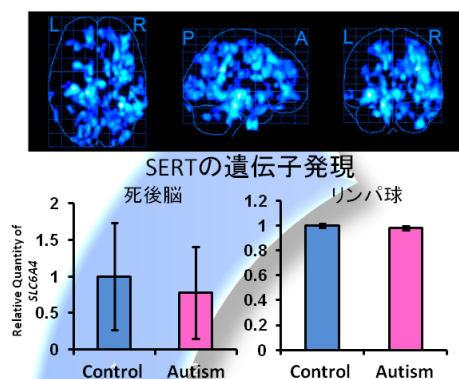
🌈 今後の展望～モデル動物作製から治療法の開発まで～

これまでの結果を生体内で検討するため、また同時にモデル動物確立のため、我々は NSF のノックアウトマウス(コン

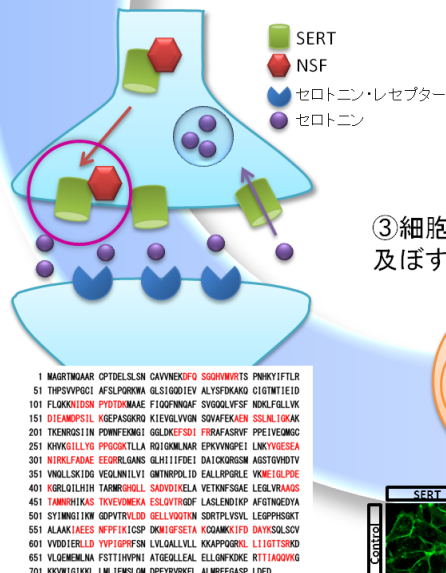
ディショナル)の作製を計画しています(図-⑤)。このノックアウトマウスが自閉症様の行動異常や SERT 機能の低下を示すかどうかを検討し、モデル動物として妥当であるかを判断します。妥当であると判断された場合、このモデル動物に自閉症治療薬の候補である薬剤を投与し、行動異常や SERT 機能が改善するかを検討することができます。つまり、本モデル動物は治療法の開発において非常に重要なツールになり得ます。

これらの研究により得られた結果は、自閉症の病態や発症の解明の手がかりになるだけでなく、治療法の開発に大いに寄与することが期待され、科学的にも医学的にも重要であるといえます。

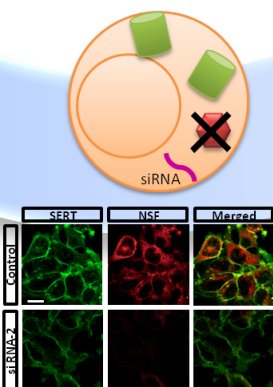
①自閉症者の脳におけるSERT機能低下



②SERT結合分子NSFの同定



③細胞を用いてNSFのSERTに及ぼす影響を解析



⑥治療薬候補の効果を検討



⑤自閉症モデル動物作製 (NSFノックアウトマウス)



④自閉症者サンプルでNSFを測定

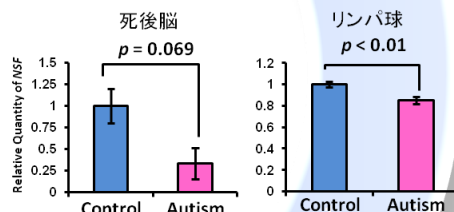


図. 自閉症原因の科学的解明から治療法の開発まで
～セロトニン・トランスポーター(SERT)～
(文献 1、2 から改変引用)

福井大学・子どものこころの発達研究センター

岩田 圭子

文献

1. Nakamura, K., *et al.* Brain serotonin and dopamine transporter bindings in adults with high-functioning autism. *Arch Gen Psychiatry* **67**, 59-68 (2010).
2. Iwata, K., *et al.* N-ethylmaleimide-sensitive factor interacts with the serotonin transporter and modulates its trafficking: implications for pathophysiology in autism. *Mol Autism*, *in press*.