

## 自閉症リスク因子に対する性ホルモンのシナプスでの作用

### 研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	ヤギシタ ナン 柳下 楠
所属等	埼玉医科大学 医学部 基礎医学部門 薬理学 助教
プロフィール	<p>大学時代に『脳の中の幽霊 V.S. ラマチャンドラン、サンドラ・ブレイクスリー著、山下篤子翻訳』を読み、神経科学に魅了される。神経伝達物質である低分子化合物や受容体となるタンパク質をはじめ、様々な分子によって神経細胞の活動が制御され、我々が「考える」ことや「感じる」ことが化学物質によって左右されていることに興味を持ち、研究者を志す。</p> <p>2008 年、卒業研究にて本研究の基となる仮説に思い至り、最初の端緒となる研究を行い、東京大学総長賞を受賞。本奨励金を頂き、10 年来温めていた研究を行うことが可能になった。</p>

### 1. 研究の概要

#### ①デグーの自閉症リスク因子の遺伝子配列解析

自閉症の研究には、高度な社会性を有する動物モデルが重要となる。デグー (*Octodon Degus*) はチリ原産で昼行性の齧歯類であり、高度な認知機能と社会性を有することが大きな特徴である。デグーを自閉症研究の有力な研究ツールとして広く活用できるように提唱するため、デグーの分子生物学的な基本情報の解析を行った。具体的には、自閉症に深く関与する遺伝子 (自閉症リスク因子) の、デグー型の遺伝子配列を確定するために、デグーの脳から抽出した DNA 配列の解析を行った。

#### ②シナプスにおける性ホルモンの影響

自閉症の分子的な発症メカニズムは明らかになっていないことが多い。本研究では全く新しい概念として、自閉症リスク因子に対して性ホルモンが分子的に作用し、自閉症を引き起こしていると仮定した。この仮説を検証するために、神経細胞の情報伝達を担う部位であるシナプスの構造を再現した実験系において、自閉症リスク因子に対する性ホルモンの影響を検証した。

### 2. 研究の動機、目的

自閉症は、他者の心を推測することやコミュニケーション障害などの社会性異常を特徴とする発達障害群である。社会性という、定義が困難で評価基準が曖昧になりがちな事象を対象とするため、病態の度合や処置により改善されたかどうかの評価も困難を極める。これは特に、社会性行動を規定しにくい動物モデルを用いて研究を行う上で、大きな障害となりうる。特に、遺伝学や分子生物学的な研究で重宝されているマウスは、顕著な相互コミュニケーション行動が少なく、母子音声コミュニケーションも超音波領域であり、解析や結果の解釈が困難になりやすい。これらのことから、高度な社会性を持ち、コミュニケーション能力の高い新たな自閉症動物モデルの創出が待たれている。そこで、私は、デグーという齧歯類に着目した。デグーは、南米原産の齧歯類であり、道具を使って餌を取ることを学習できるほど認知機能が高い。また、特に大きな特徴として、高い社会性が挙げられる。デグーは

複数頭で群れを作り、緊密に意思疎通を行っている。特に、音声コミュニケーションにおいては、15種類以上の音声レパートリーを使い分け、まるで会話をするように意思疎通を行っている。また、通常夜行性であるマウスと異なり、我々ヒトと同じ昼行性である珍しい齧歯類であることから、デグーは「ヒトに最も近い齧歯類」であると考えられている。これらの注目すべき特徴から、私は本研究において、デグーを新たな自閉症モデルとして確立すべく、基礎的な研究を行った。デグーの分子生物学的・生化学的な研究は進んでおらず、自閉症リスク因子に関しても遺伝子配列といった基本的な情報ですら、不明な点が多い。そこで、本研究では、デグーにおける自閉症リスク因子の遺伝子配列情報や脳内での発現部位といった、基礎的だが重要な事柄について解析を行った。

また、自閉症の発症率には、顕著な男女差が認められ、男子の発症率は女子の4～5倍にのぼる。このことより、男性ホルモンの自閉症発症に対する影響が考えられてきた。しかし、男性ホルモンが分子的にどのように作用して、自閉症の発症に繋がるのかは明らかになっていない。そこで、本研究では性ホルモンの自閉症発症のメカニズムを解明するために、自閉症リスク因子のシナプス形成作用に着目して、検証を行った。

### 3. 研究の結果

#### ①デグーの自閉症リスク因子の遺伝子配列解析

シナプスを構成する自閉症リスク因子に着目して、デグーの脳で発現している遺伝子型を解析した。大変興味深いことに、デグー型の遺伝子配列はヒト型の配列との類似率(97%)が、マウス型(類似率 57%)やラット型(類似率 71%)よりも特に高いことを見出した。この分子は、自閉症との関連が特に深く、変異が発生することで自閉症を引き起こすことが明らかになっている。しかし、マウスの配列がヒトに余り似ていないことや、脳内での発現量が低いことから、この分子に対する研究はなかなか進んでいない。本研究によって、デグー型の分子がヒト型の配列に酷似していること、また脳内での発現を染色法その他で確認していることなどから、デグーを用いた研究を推進することで、有力な自閉症研究ツールになりえることが示された。

#### ②シナプスにおける性ホルモンの影響

シナプスの構造を再現するような培養細胞系を構築し、性ホルモンを添加することで、シナプスに対する性ホルモンの影響を検討した。この結果、特定の性ホルモンがシナプス形成因子に作用することで、シナプス形成に影響する可能性を示した。更に、これは性ホルモンが直接シナプス形成因子に結合することで引き起こされることも示された。本研究で見出したのは性ホルモンの全く新しい働き方であるとともに、自閉症発症メカニズムとしても全く新しい機構である。このメカニズムをより詳細に検証することで、自閉症発症機構の解明に新たな一石を投じることになる。

### 4. これからの展望

本研究では、自閉症発症の新しい動物モデルとしてデグーの有用性を分子生物学的に補強し、更に、性ホルモンが自閉症発症に与える影響の解明に繋がる結果を得た。この結果を踏まえて、今後は、デグーにおける様々な自閉症リスク因子に関しての配列情報や発現解析を引き続き行うとともに、デグーを用いた行動実験を確立し、その自閉症モデルとしての有用性を樹立していくことを目指す。また、学会等を通して、その特徴や有用性を広く喧伝していく所存である。さらに、性ホルモンによる自閉症の発症メカニズムを明らかにすべく、本研究の結果を基に、神経細胞および動物モデルを用いて、シナプス形成や社会性の構築に対する性ホルモンの影響を検討する。

申請者はかねてより、ヒトの高度認知機能を担う分子機構、とりわけ中でも、社会性に興味を持っており、「ヒトが社会性を構築するに至った分子メカニズムとはどのようなものか？」という「問い」を研究の命題と位置付けて、研究を開始した。そして、社会性を損なう症例として自閉症に着目し、その発症機構の解明を目指している。今後の目標としては、

誰も考えつかないようなフレッシュな発想力を常に保ち、真に独創的な研究を行い続けていくことを目指す所存である。更に、本研究のように、華々しいものではなくても、根本的な「問い」に答えられるように、愚直にコツコツと研究を続けていくことが重要であると考えている。流行や情勢にとらわれない、真に重要な「問い」を持ち続け、真理に近づくために邁進する研究者像を目指している。

## 5. 社会に対するメッセージ

本研究を通して、今までにない発想から自閉症の発症に繋がる新しいメカニズムの解明の一端が開けたと自負している。また本研究を受けて、自閉症の発症機構に新しい観点が加わり、自閉症をはじめとした発達障害に対する更なる理解が進むとともに、社会性やコミュニケーションの障害といった、生活上の困難を伴う症状の改善に繋がることを目指していく。これは、本奨励金を頂き、皆さまの支援を賜ったおかげであり、そのために自由な発想を持って研究を行うことが出来、大変感謝しております。

日本の研究力が落ちていると言われて久しくなっている。この手の議論では大抵、インパクトファクターと呼ばれる、掲載雑誌の影響度の指標として使われている評価数値の高い雑誌に掲載された論文数などを基準に論が進められることが多い。しかし、インパクトファクターは雑誌の評価指標であって、掲載されている論文の評価ではない。まして、研究者本人の評価ではありえない。また、昨今のインパクトファクター競争の苛烈化により、高いインパクトファクターの雑誌に論文を掲載するためには、豊富な資金と人材を使って手の込んだ実験を多数行うことが必要になる。これにより、必然的に、有力な研究室にさらに大型の予算が集まるという循環が繰り返されている。また、このような研究体制では、成果を求められる余り、研究者自身の自由な発想や知的好奇心によって研究を行うことが困難になっている。しかし、科学研究の推進力は、ひとえにまさに、この自由な発想と知的好奇心のみ拠っていると私は考える。また、真に独創的な研究は、根本的な「問い」に対して答えを与える「新芽」を提示する研究であり、この「新芽」が多くの研究者を惹きつけ、大掛かりな研究が始動し、やがて「実」になるものである。それには、大型の研究資金ではなく、少額でも独創的な研究の新芽を生む「タネ」となる自由な発想を支援する制度が是非とも必要である。このような状況の中、本奨励金のように、研究の世界で独立したばかりの若手や女性の研究者が、自由な研究をのびのびと行えるように支援して頂ける助成金は本当に稀有であり、大変貴重である。実際に、本研究でも、今まで研究の主流筋では想定されていないアイデアについて、研究を行うチャンスを本奨励金により頂いた。そして、そのご支援のおかげで、自身の一生の研究テーマになるような着想について、足掛かりとなる結果を得ることが出来た。このような機会を更に、多くの研究者に繋げていくことが出来れば、本当の意味で日本の科学研究力は向上していくと確信している。また、申請者も、本奨励金の支援に恥じないような研究を、更に邁進していく決意である。