

特 集

—脳研究の最前線—

自閉症スペクトラム障害

—関連遺伝子の探索から創薬とバイオマーカーの可能性へ—

獨協医科大学 小児科学

今高 城治

Key Words : 自閉スペクトラム症, 広範性発達障害, アスペルガー症候群, 神経発達症

はじめに

1943年に米国の児童精神科医であるレオ・カナーが発症した論文「情緒的接触の自閉的障害」¹⁾, さらに1944年にオーストリアの小児科医であるハンス・アスペルガーが「自閉的精神病質」²⁾として論じた小児の自閉症の概念は, それまでの小児医学でカテゴライズが困難であった様々な神経障害を持つ子ども達の存在を明確化したのみならず, 以降, 今日の小児神経学領域にあっても未だに大きなインパクトを与え続けている。

1979年に英国のローナ・ウイングは, 自閉症にまつわる個々の症例分析が蓄積されるにつれてさらなる細分化を試み, 自閉症を「自閉症スペクトラム・アスペルガー症候群・広範性発達障害」の3型に分類した。さらにウイングは, この3型の自閉症が持つ特異的な特性として, いわゆる「ウイングの3つ組」を提唱している³⁾。この3つ組とは, ①社会性の質の違い, ②コミュニケーションの質の違い, ③想像力の質の違い, に着目して, 一般の人々と自閉症の人が持つ特徴の違いを比較して述べたものである。

そして今日, この自閉症スペクトラムの概念が, 専門家である小児神経・児童精神の領域のみならず広く世間一般に受け入れられるに至った背景には, 自閉症スペクトラムの概念の普及につれてその頻度がおよそ0.6~数%とけして稀な障害ではないことに加えて, 女性に比べて約3~4倍の頻度で男性に発症することなど, 初等学校教育の現場を発端として本症に対する社会教育学的な関心の高まりが歯車を掛けたことは周知の事実であろう⁴⁾。さらには, 当初は小児期の障害と捉えられ早期診断が重視されていた自閉症⁵⁾から, 種々のソーシャルスキルトレーニングプログラム⁶⁾の開発によるリハビリテーションを要する成長期から大人の障害⁷⁾としての自閉

症へと研究が進展した影響も大きい。用語的にも, 以前は縦割りであった自閉症に関連する一連の疾患単位を, スペクトラムという連続した意味の用語を採用したことで, そのイメージがより分かりやすく一般社会に受け入れられたのである。加えて自閉症の研究領域が, 視線と注意特性の研究⁸⁾を軸に, 臨床心理学に関連した未来の脳神経科学の主題である「脳と心の理論」の領域と密接した人間科学の複眼的な分野であることも注目された所以と言えるだろう。

今日では世界保健機構の疾病分類によるICD-10によれば, 自閉症は広範性発達障害の一つに分類されている。また米国精神医学会が2013年に出版したDSM-5の診断基準によると, 自閉症は神経発達症群の一つに分類されており, 幾つかの呼称を変遷した後に, 和語においてもその連続性を加味した「自閉症スペクトラム障害」と記されている。

本稿では自閉症スペクトラム障害の疫学⁹⁾や基本病態と関連する遺伝子群を概説するとともに, 自閉症症状を示す複数の疾患モデルをもとに, 病態生理に基づいた新薬創薬の可能性について言及したい。

1. 自閉症スペクトラム障害と遺伝の関与

自閉症の遺伝学的関与を立証するための基礎研究として, 同一家系内における家族研究, また同胞間における発症率の研究や, 一卵性および二卵性双生児における双生児研究¹⁰⁾が試みられてきた。それら先行研究の知見より自閉症における遺伝的要因の関与は明らかとされている。例を上げると, 同胞における再現率は約2~8%であり, また二卵性双生児における自閉症の発症率が0~28%であるのに対して, 一卵性双生児での発症率は報告により差はあるものの60~92%と有意に高い。しかしながらこうした遺伝学的・疫学的な基礎研究のみか

ら自閉症スペクトラム障害の発症や病態を解明するには、未だ不十分であった。

2. 非症候性自閉症と症候性自閉症

翻つては、自閉症スペクトラム障害を臨床的な観点から始点として、つまり自閉症スペクトラム障害とそれに併発する周辺症状を基に、大きく2群に分けて考えてみる。つまりは、古典的にはカナー型と言われる自閉症症状のみを主体とした群、もう一方は、自閉症スペクトラム障害と共に、てんかん、知的障害、言語発達遅滞、睡眠サイクル異常症、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、胃腸障害などに併発した群である。水口は、これら2つの群の前者である典型的な自閉症症状を持つ群を「非症候性自閉症」、また後者は「症候性自閉症」と分類している¹¹⁾。症候性自閉症の幕開けは、1991年に自閉症の症状を併せ持つ疾患である脆弱 X 症候群の患者の Xq27.3 に染色体切断が観察される原因遺伝子 *FMR1* の発見である¹²⁾。さらには男性致死で女兒のみに自閉症症状を引き起こす X 連鎖性優性遺伝病である Rett 症候群の責任遺伝子として2001年に発見された Xq28 に局在する *MECP2* 変異¹³⁾ であろう。もちろんある一つの症候群や疾患単位から幅広いスペクトラムを有する自閉症を論じられるものではない。しかし自閉症の症状を有する症候性自閉症の複数の原因遺伝子が特定されることを契機に、包括的な着想から自閉症候補遺伝子の共通性を見出していくという新たな手法が行われる様になった。

今日では、自閉症スペクトラム障害の患者の約80%は併存症状を有しない非症候性自閉症であるのに対して、約20%の患者は何らかの症候群ないし疾患に伴う症候性自閉症とされている。その他、単独性の場合においては、多因子遺伝の要因も論じられている。

3. 自閉症スペクトラム障害と関連する主な疾患群とその遺伝子

前項で記した脆弱 X 症候群と Rett 症候群の責任遺伝子は、共に X 染色体の長腕である Xq に位置し、その領域も Xq27.3 と Xq28 と近傍であったことから双方の共通性が注目されたが、一元論的な答えは得られていない。また他方では、外胚葉・中胚葉由来の細胞増殖を原因とした神経皮膚症候群に属する 17q11.2 に位置する *NFI* 遺伝子が関与する神経線維腫症 1 型と、9q34 に位置する *TSC1* (hamartin) および 16p13.3 にある *TSC2* (tuberin) 遺伝子が関与する結節性硬化症¹⁴⁾ において、それぞれに結節性硬化症関連神経障害: TSC-associated neuropsychiatric disorder; TAND¹⁵⁾ と称する自閉症症状を有する比率が高いことから疾患関連性については論

表1 主な症候性自閉症スペクトラム障害の疾患名と遺伝子および責任領域

疾患名	遺伝子	責任領域
・脆弱 X 症候群	<i>FMR1</i>	Xq27.3
・Rett 症候群	<i>MECP2</i>	Xq28
・神経線維腫症 1 型	<i>NFI</i>	17q11.2
・結節性硬化症	<i>TSC1</i>	9q34
・結節性硬化症	<i>TSC2</i>	16p13.3
・22q13.3 欠失症候群	<i>SHANK</i>	22q13.3
・プラダーウィリ症候群	<i>NDN?</i>	15q11-q13

じられているものの、両者と自閉症全体との遺伝子の局在性については明確な説はない。

同様の手法を用いて、多くの自閉症患者のスクリーニング遺伝子解析が、多数の研究者により大規模に行われてきた。参考として(表1)に症候性自閉症スペクトラム障害に関連した疾患名とその原因遺伝子、および局在する染色体の責任領域を提示しておく。しかしながら、こうした局在遺伝子に由来する1遺伝子1疾患の発症説にはおのずと限界があると推測することは容易であった。つまりは、幾つかの遺伝子異常に由来する別々の症候群に共通した表現型として自閉症様の症状が認められているという発症様式、加えてそれらの多くが幼小児期より年齢依存性に発症するという独特な問いに対する、例えば網掛け式のネットワークを有するカスケードの様な説が推論されるに至っている。

4. 症候性自閉症と mTOR シグナル伝達系

近年、自閉症のモデル動物研究における mTOR ; mammalian target of rapamycin 阻害薬を用いた自閉症症状¹⁶⁾ やてんかん¹⁷⁾ に対する治療介入研究が注目されている。その着想の背景には、自閉症スペクトラム障害の約20%を占める症候性自閉症の中で、その頻度が最も多い脆弱 X 症候群の *FMR1*、また2番目に頻度の多い結節性硬化症の *TSC1* と *TSC2*、および大頭症を伴う自閉症患者に診られる *PTEN* 遺伝子の4者全てが共通した mTOR シグナル伝達系に関連する情報伝達系の遺伝子である点である。さらに興味深いのは、この経路の中核となる *TSC2* の上流においては、IGF-1 ; insulin-like growth factor 受容体からのシグナルが *NFI* の作用部位である Ras を介して *TSC2* に作用する¹⁸⁾ こと、また mTOR シグナル伝達系の翻訳を受けた下流においては、シナプス後膜にある接着分子でシナプスの形成維持の役割を持つ関連分子であるニューロリジンの障害もまた自閉症スペクトラム障害の発症に関係しているとい

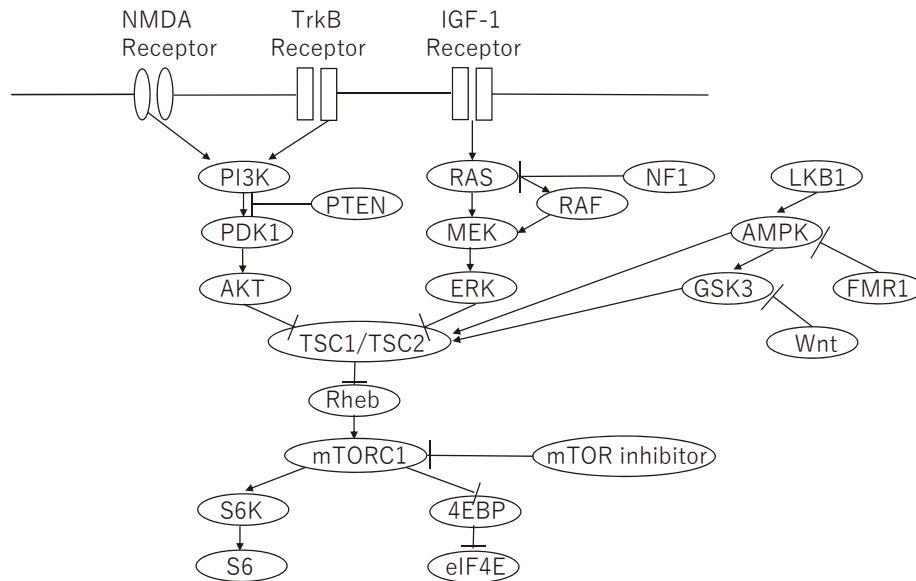


図1 mTOR シグナル伝達系の概略図

う研究¹⁹⁾、そして22q13.3欠失症候群の原因遺伝子とされる *SHANK3* もまた興奮性シナプス後肥厚部に位置し²⁰⁾、その障害においても自閉症様行動を認めることである。以下にmTORシグナル伝達系の概略図(図1)を示すので参照されたい。

5. 結節性硬化症の自閉性症状に対する mTOR 阻害薬の効果

諸外国に遅れること2012年に、本邦でも結節性硬化症に認められる上衣下巨細胞性星細胞腫：subependymal giant cell astrocytoma；SEGA に対する mTOR 阻害薬の使用が承認され効果²¹⁾が確認されている。また同様に結節性硬化症における腎臓や肺の腫瘍性病変における効果が証明されている。本薬剤は結節性硬化症における抗腫瘍薬および免疫抑制剤としての位置づけであったものの、その作用機序が mTOR 複合体1に特異的な阻害作用を及ぼすことで mTOR より下流の蛋白シグナルの活性を低下させることから、薬理的にも結節性硬化症のその他の併存症状である自閉症様の精神障害や、合併するてんかん発作に対する効果が期待されていた。やがて小児期の結節性硬化症に伴う SEGA に対する治療例が増えるにつれて、抗てんかん作用に関する報告や自閉性障害に対する効果が示された報告が俄かに増えている。我々の研究グループも先の薬理的な理由から、小児期の結節性硬化症に対する mTOR 阻害薬を用いた臨床研究を重ね、自閉性障害に対する改善を確認²²⁾しつつある。また小児てんかんに対する mTOR 阻害薬の症例研究²³⁾を継続している。本薬の臨床的可能性につ

いては、今後更なるエビデンスの蓄積が望まれている。

おわりに

カナーの発表から約80年が経過してなお、自閉症の原因や分子生物学的な詳細については未解決な点が多いものの、今日我々は自閉症の多くが何らかの遺伝子にまつわる遺伝的素因を持ち、さらにそこに何らかの環境要因が加わることで、つまり自閉症関連遺伝子の異常と環境性要因によりエピゲノムが形成されることで発症するものと考えられるようになった。この発症様式が科学的根拠に基づいた事実であるならば、遺伝子工学の技術と環境要因の詳細な分析を併用基盤とすることで、近い将来、自閉症スペクトラム障害に対するバイオマーカーの確立²⁴⁾のみならず新たな創薬が可能な領域²⁵⁾である可能性を秘めている。

臨床医学の立場からすると、本障害を胎児期からの鉄分や銅、脂肪酸を始めとする栄養障害やエネルギー障害、また種々の成長因子の異常と解釈²⁴⁾するならば、近い将来、遺伝的要因と環境要因の後に発症する自閉症の重症度や臨床的特徴に応じたバイオマーカーの探索が重要になることは間違いない。ミトコンドリアの機能障害と密接な関係にあるグルタチオン生成障害や抗酸化能の低下を基盤に、尿中有機酸、血液乳酸/ピルビン酸/酪酸のバランスのみならず、活性酸素に関わる酸化ストレス物質や、オメガ-6脂肪酸アラキドン酸などの多価不飽和脂肪酸によるシグナル伝達機能²⁶⁾に関わるシグナル機能バイオマーカーが、自閉症スペクトラム障害の臨床的指標になる可能性は十分ある。

生命が誕生して初期の段階である胚や胎児期における生物の保有する可塑性に関する DOHaD 仮説が提唱されて以降、既知の知見ないし可能性として、自閉症スペクトラム障害においても胎児期のプログラミング仮説とエピジェネティック制御の不和を原因とする研究が継続されている。また昨今、喫煙や大気および土壌中の環境ホルモンに関連するダイオキシンを代表とする化学物質の低用量周産期暴露が視床下部に影響を及ぼす²⁷⁾ことは、衛生学のみならず社会的にも議論が深まっている。様々な汚染物質が生体に取り込まれることで、脳下垂体後葉より分泌されるオキシトシンに作用し、神経ペプチド欠損に関連して高次脳機能や自閉症状を引き起こすマウスモデルの基礎研究²⁸⁾や、胎生期にバルプロ酸に暴露されたマウスに対する発達性神経毒の暴露作用²⁹⁾など、実際のところ多数を占めている非症候性の自閉症スペクトラム障害や ADHD を始めとするその周辺障害の発症についても、多角的なアプローチから研究が進められている。

今日、自閉症スペクトラム障害という奥深い疾患の解明にむけて、我々の科学的探求は、関連する複数の遺伝子の探索から創薬とバイオマーカーの可能性へと、新たな段階を迎えたのではないだろうか。今後10年で本領域が飛躍的な進歩を遂げることを期待しつつ終稿としたい。

参考文献

- Harris J : Leo Kanner and autism : a 75-year perspective. *Int Rev Psychiatry* **30** : 3-17, 2018.
- Chown N, Hughes L : History and First Descriptions of Autism : Asperger Versus Kanner Revisited. *J Autism Dev Disord* **46** : 2270-2272, 2016.
- L Wing, J Gould : Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children : epidemiology and classification. *J Autism Dev Disord* **9** : 11-29, 1979.
- van Kessel R, Hrzic R, Czabanowska K, et al : Autism and education-international policy in small EU states : policy mapping in Malta, Cyprus, Luxembourg and Slovenia. *Eur J Public Health* **3** : ckaa146, 2020.
- 今高城治, 市川 剛, 山内秀雄, 有阪 治 : Asperger 症候群を早期に診断するための初期兆候の検討. *栃木県医学会々誌* **39** : 99-102, 2008.
- 海野 健 : HAC プログラム開発と適用の視点から. *発達障害研究* **30** : 174-184, 2008.
- 今高城治 : 小児疾患リハビリテーション—発達障害児への社会的アプローチ. *Dokkyo J Med Sci* **43** : 239-242, 2016.
- 海野 健 : 幼児自閉症児の「視線」発達および発達援助について—精神遅滞児の視線発達との比較. *児童青年精神医学とその近接領域* **38** : 257-268, 1997.
- 土屋賢治, 松本かおり, 武井教使 : 自閉症・自閉症スペクトラム障害の疫学研究の動向. *脳と精神の医学* **20** : 295-302, 2009.
- Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, et al : Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry* **68** : 1095-1102, 2011.
- 水口 雅 : mTOR 阻害薬を用いた ASD の薬物治療. *児童青年精神医学とその近接領域* **59** : 15-19, 2018.
- Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS, et al : Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell* **65** : 905-914, 1991.
- Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, et al : Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* **23** : 185-188, 1999.
- 今高城治, 山崎 弦, 三井昌彦, 他 : 結節性硬化症. *周産期医学* **33** : 1438-1439, 2003.
- Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ, Curatolo P, et al : Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol* **14** : 733-745, 2015.
- Dan Ehninger, Alcino J Silva : Rapamycin for treating Tuberous sclerosis and Autism spectrum disorders. *Trends Mol Med* **17** : 78-87, 2011.
- Zeng LH, Rensing NR, Zhang B, et al : Tsc2 gene inactivation causes a more severe epilepsy phenotype than Tsc1 inactivation in a mouse model of tuberous sclerosis complex. *Hum Mol Genet* **20** : 445-454, 2011.
- Xie K, Colgan LA, Dao MT, et al : NF1 Is a Direct G Protein Effector Essential for Opioid Signaling to Ras in the Striatum. *Curr Biol* **26** : 2992-3003, 2016.
- Xu J, Du YL, Xu JW, et al : Neuroligin 3 Regulates Dendritic Outgrowth by Modulating Akt/mTOR Signaling. *Front Cell Neurosci* **13** : 518, 2019.
- Lee Y, Kim SG, Lee B, et al : Striatal Transcriptome and Interactome Analysis of Shank3-overexpressing Mice Reveals the Connectivity between Shank3 and

- mTORC1 Signaling. *Front Mol Neurosci* **10** : 201, 2017.
- 21) Weidman DR, Palasamudram S, Zak M, et al : The effect of mTOR inhibition on obstructive hydrocephalus in patients with tuberous sclerosis complex (TSC) related subependymal giant cell astrocytoma (SEGA). *J Neurooncol* **147** : 731-736, 2020.
- 22) Yui K, Imataka G, Kawasaki Y, et al : Down-regulation of a signaling mediator in association with lowered plasma arachidonic acid levels in individuals with autism spectrum disorders. *Neurosci Lett* **610** : 223-228, 2016.
- 23) Yui K, Imataka G, Sasaki H, et al : Improvement in Impaired Social Cognition but Not Seizures by Everolimus in a Child with Tuberous Sclerosis-Associated Autism through Increased Serum Antioxidant Proteins and Oxidant/Antioxidant Status. *Case Rep Pediatr* **2019** : 2070619, 2019.
- 24) 油井邦雄 : 特集2 精神神経疾患の新しい治療薬の展望. 1. 自閉症スペクトラム障害の病態類型とバイオマーカー, 治療方向性. *日生物精医学会誌* **26** : 146-153, 2015.
- 25) 古田島(村上)浩子, 佐藤敦志, 池田和隆 : 自閉症スペクトラム障害の病態 解明と治療開発を目指して. 自閉症スペクトラム障害の分子薬理学的研究. *日薬理誌* **145** : 193-200, 2015.
- 26) 油井邦雄, 川崎洋平, 山田 浩 : 特集2 精神疾患における新規シグナル伝達経路と治療戦略. 4. オメガ-6 脂肪酸アラキドン酸のシグナリング調整と自閉症スペクトラム障害の中核症状の改善. *日生物精医学会誌* **27** : 41-47, 2016.
- 27) 掛山正心 : げっ歯類を用いた高次脳機能評価法開発と環境化学物質の神経毒性評価への適用. *日衛誌* **70** : 120-126, 2015.
- 28) Takayanagi Y, Yoshida M, Bielsky IF, et al : Pervasive social deficits, but normal parturition, in oxytocin receptor-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* **102** : 16096-16101, 2005.
- 29) Christensen J, Grønborg TK, Sørensen MJ, et al : Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* **309** : 1696-16703, 2013.