

東京農業大学総合研究所研究会

生命科学部 生命科学研究部会 オンライン講演会

日 時：2020年12月10日(木) 16:20~17:50

会 場：Zoomによるオンライン講演会 (URLなどの情報は申込み後にご案内します)

講演 自閉スペクトラム症患者に生じている遺伝子突然変異が脳の発達や 社会性活動に異常をもたらす分子メカニズムの解析

東京農業大学生命科学部 バイオサイエンス学科 教授

中澤 敬信 博士



自閉スペクトラム症は、社会的相互作用やコミュニケーションの障害、反復的行動、興味の限局、認知機能の低下など、多岐にわたる症状を示す頻度の高い疾患です。胎児期から始まる脳発達の異常によって発症すると考えられていますが、発症の原因やメカニズムは不明な点が多く残されており、自閉スペクトラム症患者の約90%では発症の原因は不明です。また、根本的な治療法や中核症状に対する薬物療法は存在しておらず、自閉スペクトラム症の発症のメカニズムの解明やそれに基づく創薬が求められています。自閉スペクトラム症は孤発症例が多いことなどから、近年、健常者の両親には存在せず、患者(子ども)に生じる突然変異が疾患の要因の一つと考えられており、自閉スペクトラム症との関連性が示唆される遺伝子の突然変異が複数同定されています。患者に生じた突然変異と自閉スペクトラム症との関連性を明らかにするためには、個々の突然変異に着目した詳細な生物学的な研究が必要です。しかし、これまでに個々の突然変異による遺伝子産物の機能異常や、その変異の個体に及ぼす影響を解析した報告例はほとんどありませんでした。

我々のグループは、自閉スペクトラム症患者から最も多くの突然変異が同定されているものの、その機能がほとんどわかっていない Pogo transposable element with zinc finger domain (POGZ) タンパク質に注目しました。POGZ 遺伝子に突然変異を持つ自閉スペクトラム症患者由来の iPSC 細胞、および同じ変異を導入したヒト型疾患モデルマウスを独自に作製し、POGZ が脳の正常な発達に必要なことを見いだしました。また、その突然変異による POGZ の機能低下によって、マウス脳の発達期における神経細胞の発達、および自閉スペクトラム症と関連する社会性行動に障害を与えることを新たに見い出しました。また、POGZ 点変異マウスの神経回路機能が異常に活性化していることから、神経回路の活性を抑えることにより行動異常が回復する可能性が考えられました。実際、神経回路の異常な活性化を抑制するペランパネル(抗てんかん薬)の投与により、POGZ 点変異マウスの自閉スペクトラム症と関連する行動異常が回復することが明らかになりました。

今後、POGZ 遺伝子の突然変異が神経細胞の発達異常につながる分子メカニズム、ひいては自閉スペクトラム症発症の原因となるメカニズムを、農学的なアプローチを駆使して、更に詳細に明らかにすることにより、自閉スペクトラム症の新たな治療戦略の開発のための基礎データを提供していきたいと考えています。

参考文献：Matsumura *et al.*, *Nature Communications*, 11:859 (2020)

主催 東京農業大学総合研究所研究会
生命科学部

学生の皆さんも奮ってご参加下さい。
出席ご希望の方は、下記までご連絡下さい。

バイオサイエンス学科 太治 輝昭 (t3teruak@nodai.ac.jp)