

特集 1 希少変異遺伝子から見える精神疾患の脳内メカニズム

2. 自閉スペクトラム症と関連する *POGZ* 遺伝子座の
リスクバリエーションに関する病態解析

中澤 敬信*

抄録：自閉スペクトラム症 (ASD) は、多様な遺伝子変異が関与する神経発達症であり、近年、患者に新たに生じる *de novo* 変異の解析が進展している。本研究では、ASD との関連性が強く示唆されている *pogo transposable element derived with ZNF domain (POGZ)* 遺伝子座の患者由来 *de novo* 変異に注目し、その病態機序を検討した。筆者らが同定した患者由来変異に対応する変異を導入した *POGZ* 変異マウスにおいて大脳皮質発達の遅れや社会性行動異常が確認された。また、前帯状皮質の神経活動が過剰に亢進していることを見出し、社会性行動異常が神経活動を抑制する薬理的な介入で改善することを明らかにした。これらの結果は、*POGZ* 変異が前帯状皮質の神経回路機能を破綻させることで社会性行動の異常を引き起こす可能性を示している。今後、ASD 関連遺伝子の変異と回路異常の特徴を個別の遺伝子で明らかにすることで、分子病態に基づく ASD 理解の深化と治療戦略の開発につながると期待される。

日本生物学的精神医学会誌 37 (2) : 61-66, 2026

Key words : autism spectrum disorder, ASD, *de novo* mutation, *POGZ*, anterior cingulate cortex, social behavior

1. 自閉スペクトラム症
(autism spectrum disorder : ASD) の分子病態

ASD は、乳幼児期に発症し、社会的コミュニケーションの特性や言語発達の遅れ、反復行動、興味の偏りなどを特徴とする神経発達症である。近年、その有病率は約 40 人に 1 人という報告もあるなど、世界的に増加傾向が続いている¹²⁾。一卵性双生児における高い一致率から、ASD の発症には強い遺伝的要因がかかわると考えられる一方、遺伝的要因のみでは説明できない点も多く、環境因子の寄与も指摘されている。ASD の主要な病態としては、神経細胞の発達や神経回路形成の異常、およびシナプスの形成・機能不全に伴う神経回路の活動異常が示唆されている^{4, 12, 26)}。大規模な遺伝学的な解析により、それらの病態に強く関連するタンパク質をコードする遺伝子として、神経発達、エピジェネティック制御、転写制御、およびシナプス機能制御にかかわる遺伝子が同定されている⁴⁾。しかし、これらの遺伝

子変異で説明できるケースは限られており、大多数の症例については、発症の背景となるメカニズムが未だ明確になっていない⁷⁾。さらに、中核症状に対応する根本的治療法は確立されておらず、分子レベルでの病態解明と創薬研究の必要性がますます高まっている。

2. ASD と *de novo* 変異

ASD 患者の多くは孤発症例であり、多くの患者に共通する遺伝子変異や一塩基多型などは同定されていない。したがって、遺伝的要因の探索のみならず、両親には存在せず子どもの患者に新たに生じる *de novo* 変異などにも注目が集まっている^{4, 8, 11, 12, 23, 26)}。*de novo* 変異は DNA 複製時のエラーとして発生し、点変異や小さな挿入・欠失、さらには大規模コピー数変異など多様である。健常児のおよそ 1 割にもアミノ酸置換を伴う *de novo* 変異が生じていることが知られており²⁴⁾、*de novo* 変異自体は、それほど

Understanding the pathological mechanisms of autism spectrum disorder-associated risk variants in the *POGZ* gene

*東京農業大学生命科学部バイオサイエンス学科 (〒156-8502 東京都世田谷区桜丘 1-1-1) Takanobu Nakazawa : Department of Bioscience, Graduate School of Life Sciences, Tokyo University of Agriculture, 1-1-1 Sakuragaoka, Setagaya-ku, Tokyo 156-8502, Japan

【中澤 敬信 E-mail : tn207427@nodai.ac.jp】

珍しい現象ではないが、世代を超えて受け継がれる遺伝性変異とは異なり、自然選択の影響を受けにくいいため、患者特異的な *de novo* 変異は ASD の発症に強く関連すると考えられる。実際に、ASD 患者ではアミノ酸変化を伴う *de novo* 変異の頻度が健常者の約 2 倍に増加していることが示されている⁸⁾。また、父親の年齢上昇に伴い子どもの *de novo* 変異数が増加し、それが ASD リスクを高めている可能性を指摘している報告もある。また、本稿ではふれないが、頻度は非常にまれではあるもののオッズ比が非常に高く、精神疾患と強く関連するゲノムコピー数変異は *de novo* に生じた変異であることが多い^{11, 23, 26)}。

3. ASD と強く関連する遺伝子

これまで、ASD における *de novo* 変異に着目した研究が活発に進められており、患者とその健常な両親を対象に実施された全エクソン解析からは、約 4,300 組の家系において 5,000 前後の ASD と関連する *de novo* 変異が報告されている^{6, 10, 17, 23)}。遺伝子オントロジーを用いた機能解析では、変異が存在する遺伝子の多くが、神経系の発生や成熟にかかわる分子、シナプス構築に関連する分子、エピジェネティック制御因子、転写の制御に関与する分子群をコードするものに分類されることが示された。さらに、遺伝子発現の時空間的パターンを調べた研究から、同定された遺伝子は胎児期の大腦皮質、線条体、もしくは小脳などで有意に高い発現を示す傾向があることも明らかにされている²³⁾。複数のコホートの 15,036 人の患者、28,522 人の患者の両親、5,492 人の患者ではない兄弟、また 5,492 人の患者、および 8,597 人の健常者の最新の大規模な解析から、ASD と強く関連する遺伝子として 72 遺伝子が同定された⁴⁾。この研究でもやはり、ASD と強く関連する遺伝子産物は、神経発達、エピジェネティック制御、転写制御、およびシナプス機能制御分子群が多いことが明らかになった。具体的には、電位依存性ナトリウムチャネルのサブユニットをコードする *SCN2A*、シナプスにおける足場タンパク質をコードする *SHANK3*、エピジェネティック制御にかかわるタンパク質をコードする *CHD8*、*CHD2*、*KMT5B*、*ARID1B*、*KDM5B*、*ASH1L*、シナプス機能を制御するタンパク質をコードする *SYNGAP1*、*NRXN1*、転写調節にかかわるタンパク質をコードする *ADNP*、*FOXP1*、*POGZ*、イノシトールリン脂質を脱リン酸化するタンパク質をコードする *PTEN*、N-methyl-

D-aspartate (NMDA) 型グルタミン酸受容体の GluN2B サブユニットをコードする *GRIN2B*、神経発達にかかわる *AUTS2* などがある。筆者の印象としては、*KMT5B*、*ASH1L/KMT2H*、*KDM5B*、*KDM6B*、*KMT2A* などのヒストンのメチル化制御にかかわるタンパク質をコードする遺伝子群が目立つように思われる。また、これまでの研究でシナプスタンパク質として有名である *SYNGAP1* や *NRXN1* が、シナプス機能制御とは別に神経発達制御にかかわることが明らかになっており、注目に値する^{1, 19)}。

4. ASD と強く関連する POGZ 変異の病態解析

筆者らは、複数の研究グループとの共同研究で、日本人由来の ASD 患者とその健常な両親から構成される 30 家系を対象に解析を行い、合計 37 遺伝子のエクソン領域やスプライシング部位に 38 個の *de novo* 変異を見出した⁶⁾。当時は、まだ少数の変異しか同定されていなかったが、その後、多くの研究において繰り返し *de novo* 変異が同定されており (図 1)、現在では *POGZ* は ASD との関連が強く示唆される代表的な候補遺伝子の 1 つであると考えられている⁴⁾。筆者らが同定した *POGZ* の Q1042R 変異 (1042 番目のグルタミンがアルギニンに変異) の病態を解明することを目的として、変異を有する患者由来の血液系細胞を用いて人工多能性幹 (induced pluripotent stem : iPS) 細胞を樹立し、iPS 細胞由来の神経系細胞の機能解析を実施した。その結果、患者由来の神経幹細胞の神経細胞への分化能が、健常者由来の細胞のものと比較して低下していることが明らかになったことから、変異により神経系の発達に異常が生じることが示唆された¹³⁾。*POGZ* のアミノ酸配列はヒトとマウスで非常に相関性が高いことから、*POGZ* の変異による神経細胞の発達異常が個体の脳機能へ与える影響を調べることを目的として、患者から同定された Q1042R に対応する Q1038R 変異を導入した疾患モデルマウス (*POGZ* 点変異マウス) を作製した。*POGZ* 点変異マウスでは、大腦皮質の厚さが薄く、神経細胞の発達に遅れがみられるとともに、通常のマウスに比べて頭が小さいことが明らかになったことから、*POGZ* 変異はマウスにおいても神経発達に異常を引き起こすことが明らかになった¹³⁾。次に、*POGZ* 変異マウスの行動解析を実施したところ、①マウスの社会性行動と考えられている新奇侵入マウスに興味をもつ時間が減少している、②コミュニケーション能力と考えられる仔マウスが母マウスを呼ぶために

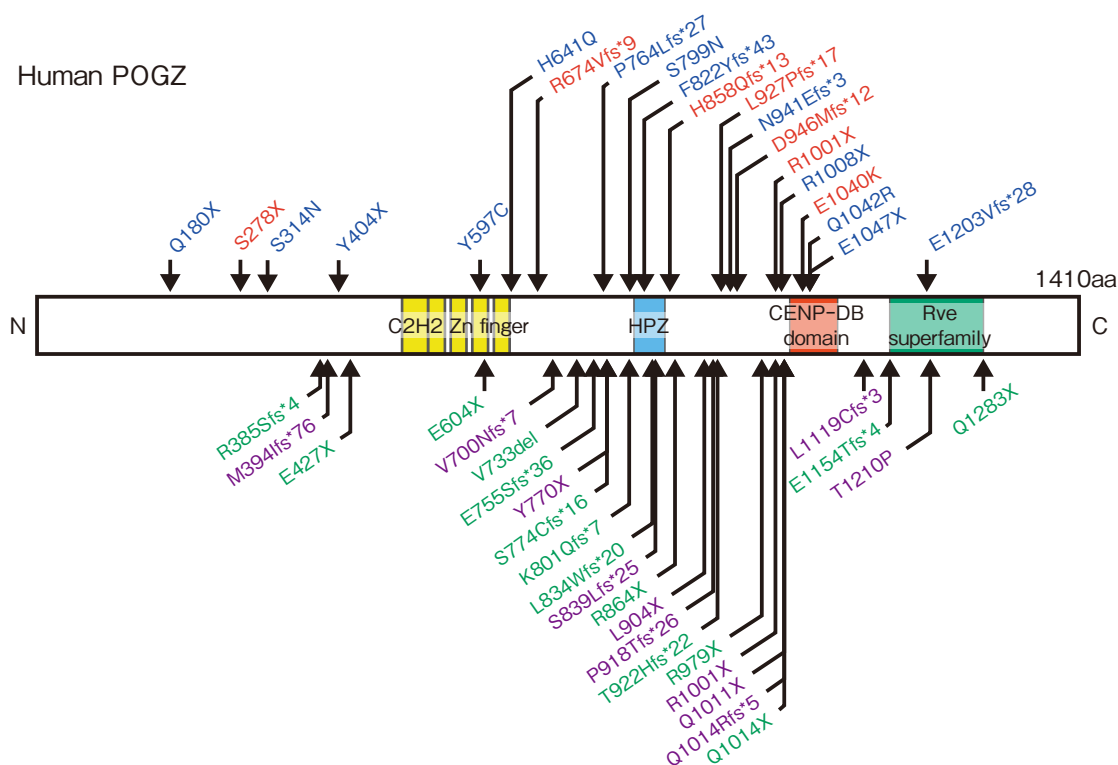


図1 神経発達症患者から同定された *POGZ* 遺伝子座の変異
(Matsumura K, et al : Nat Commun, 11 : 859. 2020¹³⁾ より引用)

発する ultrasonic vocalization に異常がある, ③毛づくろいといった繰り返し行動の回数が増えている, といった表現型が観察された¹³⁾。これらは, ASD 患者の社会性の個性や特定のものに固執するといった症状と関連していると考えられ, *POGZ* 変異が ASD と関連していることを支持する結果であると考えられる。また, *POGZ* 変異マウスの社会性行動の異常が治療薬候補であるオキシトシンの投与により回復することを明らかにした⁹⁾。*POGZ* は, 染色体の分配, ひいては細胞周期の制御に関与している分子として同定されたが¹⁵⁾, 転写調節因子としての役割があることも示唆されている²²⁾。そこで, *POGZ* 変異マウスにおける RNA 発現を調べたところ, 大脳皮質におけるオキシトシン受容体の発現量が野生型マウスに比べて低いことが明らかになった。また, *POGZ* がオキシトシン受容体遺伝子のプロモーター領域に結合し, その転写を調節していることが明らかになった⁹⁾。これらの結果は, *POGZ* 変異により, *POGZ* の転写調節因子としての機能が低下し, オキシトシン受容体遺伝子の発現調節に異常が生じ, その結果, オキシトシンシステムが異常になることによって, 社会性行動が低下することを示唆している⁹⁾。

5. *POGZ* 変異マウスにおける前帯状皮質の神経活動異常

ASD 患者にみられる社会性行動や認知機能の低下は, 脳内神経回路の興奮性シグナルと抑制性シグナルのバランス (excitatory/inhibitory balance : E/I バランス) の異常が原因である可能性が指摘されている^{14, 16)}。そこで, *POGZ* 変異マウスの全脳の神経活動パターンを解析するため, 神経活動の最初期遺伝子である *Arc* プロモーター制御下で蛍光タンパク *dVenus* を発現する *Arc dVenus* レポーターマウス²⁾ と *POGZ* 変異マウスを掛け合わせた。全脳イメージシステムである block-face serial microscopy tomography (FAST)^{20, 21)} を用い, *POGZ* 変異マウスの *dVenus* 陽性細胞の分布を解析した。社会性行動時の全脳神経活動パターンを評価するため, reciprocal social interaction test 実施後の *dVenus* 陽性細胞の分布を解析した結果, 前帯状皮質の神経活動が過剰に亢進していることが明らかになった (図2)¹³⁾。ASD などの発達障害の病態にかかわる脳領域としては, 内側前頭前皮質, 前帯状皮質, 眼窩前頭皮質, 嗅内野, 扁桃体, 海馬などの大脳皮質, 線条体, 側坐核, 淡蒼球などの大脳基底核, 視床 (視床室傍核), 視床下部 (視床下部室傍核), 腹側被蓋野, 背側縫線核などが示唆されており^{3, 18, 25)}, *POGZ*

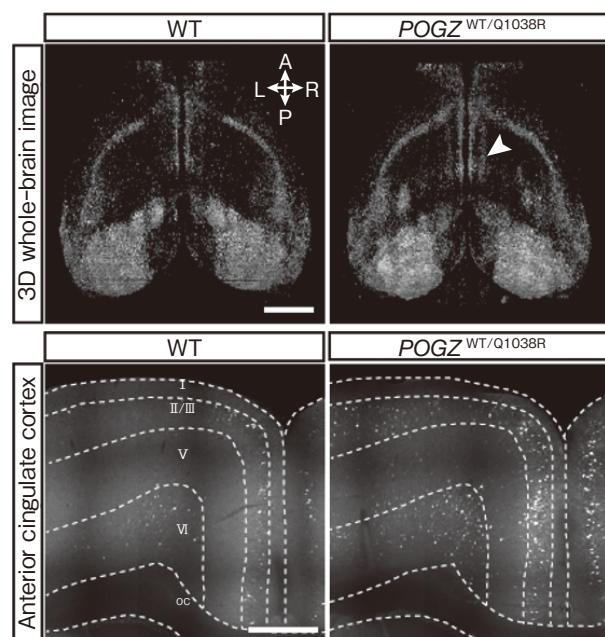


図2 POGZ 変異マウスでは前帯状皮質の神経活動が亢進している

社会性行動によって活動する脳領域を、全脳領域にわたってイメージングした。ある刺激により（今回の場合は新奇侵入マウスとの遭遇）、神経活動が亢進している神経細胞では Arc プロモーターが活性化し、その下流の dVenus が発現しており、その蛍光をイメージングしている。WT：野生型マウス、 $POGZ^{WT/Q1038R}$ ：POGZ 変異マウス、anterior cingulate cortex：前帯状皮質。(Matsumura K, et al : Nat Commun, 11 : 859. 2020¹³⁾ より引用)

変異マウスの前帯状皮質の神経活動の異常が社会性行動異常と関連していることが示唆される。実際に、神経活動の亢進を抑えることを目的として、 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) 型グルタミン酸のブロッカーである NBQX や抗てんかん薬であるペランパネルを投与したところ、POGZ 変異マウスの社会性行動異常が回復することが明らかになった¹³⁾。現在、さらに解析を推進しており、実際に、前帯状皮質の神経活動の亢進が社会性行動異常を引き起こすことをさらに示唆する結果を得ている。

6. 今後の研究の展望

筆者らの研究により、ASD 患者から同定された POGZ 変異により、前帯状皮質の神経活動が亢進し、社会性行動に異常が引き起こされることが明らかになった。一方で、やはり ASD との関連性が強く示唆されている SHANK3 の欠損マウスでは、逆に前帯状皮質の神経活動が低下し、社会性行動が異常になることが報告されている⁵⁾。これらのことは、前

帯状皮質の神経活動が興奮に傾いても、抑制に傾いても、社会性行動の制御ができなくなることを示唆しており、今後さらなる解析により、神経回路レベルの表現型を明らかにしていくことが重要であると思われる。これまでに同定された ASD に関与すると示唆される分子群の機能は非常に多様である。今後は、患者から同定された *de novo* 変異について、それぞれの表現型を丁寧に解析し、患者の病態の理解、ひいては ASD の本質的な理解に貢献したいと考えている。

本論文に記載した筆者らの研究のすべてに関して倫理的配慮を行っている。また、開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Birtele M, Del Dosso A, Xu T, et al (2023) Non-synaptic function of the autism spectrum disorder-associated gene SYNGAP1 in cortical neurogenesis. *Nat Neurosci*, 26 : 2090-2103.
- 2) Eguchi M and Yamaguchi S (2009) In vivo and in vitro visualization of gene expression dynamics over extensive areas of the brain. *Neuroimage*, 44 : 1274-1283.
- 3) Exposito-Alonso D and Rico B (2022) Mechanisms underlying circuit dysfunction in neurodevelopmental disorders. *Annu Rev Genet*, 56 : 391-422.
- 4) Fu JM, Satterstrom FK, Peng M, et al (2022) Rare coding variation provides insight into the genetic architecture and phenotypic context of autism. *Nat Genet*, 54 : 1320-1331.
- 5) Guo B, Chen J, Chen Q, et al (2019) Anterior cingulate cortex dysfunction underlies social deficits in Shank3 mutant mice. *Nat Neurosci*, 22 : 1223-1234.
- 6) Hashimoto R, Nakazawa T, Tsurusaki Y, et al (2016) Whole-exome sequencing and neurite outgrowth analysis in autism spectrum disorder. *J Hum Genet*, 61 : 199-206.
- 7) Havdahl A, Niarchou M, Starnawska A, et al (2021) Genetic contribution to autism spectrum disorder. *Psychol Med*, 51 : 2260-2273.
- 8) Iossifov I, O'Roak BJ, Sanders SJ, et al (2014) The contribution of *de novo* coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature*, 515 : 216-221.
- 9) Kitagawa K, Matsumura K, Baba M, et al (2021) Intranasal oxytocin administration ameliorates social behavioral deficits in a $POGZ^{WT/Q1038R}$ mouse model of autism spectrum disorder. *Mol Brain*, 14 : 56.

- 10) Krumm N, Turner TN, Baker C, et al (2015) Excess of rare, inherited truncating mutations in autism. *Nat Genet*, 47 : 582–588.
- 11) Kushima I, Nakatochi M, Aleksic B, et al (2022) Cross-disorder analysis of genic and regulatory copy number variations in bipolar disorder, schizophrenia, and autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry*, 92 : 362–374.
- 12) Lord C, Brugha TS, Charman T, et al (2020) Autism spectrum disorder. *Nat Rev Dis Primers*, 6 : 5.
- 13) Matsumura K, Seiriki K, Okada S, et al (2020) Pathogenic POGZ mutation causes impaired cortical development and reversible autism-like phenotypes. *Nat Commun*, 11 : 859.
- 14) Nelson SB and Valakh V (2015) Excitatory/inhibitory balance and circuit homeostasis in autism spectrum disorders. *Neuron*, 87 : 684–698.
- 15) Nozawa RS, Nagao K, Masuda HT, et al (2010) Human POGZ modulates dissociation of HP1alpha from mitotic chromosome arms through aurora B activation. *Nat Cell Biol*, 12 : 719–727.
- 16) Paterson C and Law AJ (2018) Toward better strategies for understanding disrupted cortical excitatory/inhibitory balance in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 83 : 632–634.
- 17) Sanders SJ, He X, Willsey AJ, et al (2015) Insights into autism spectrum disorder genomic architecture and biology from 71 risk loci. *Neuron*, 87 : 1215–1233.
- 18) Sato M, Nakai N, Fujima S, et al (2023) Social circuits and their dysfunction in autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry*, 28 : 3194–3206.
- 19) Sebastian R, Jin K, Pavon N, et al (2023) Schizophrenia-associated NRXN1 deletions induce developmental-timing- and cell-type-specific vulnerabilities in human brain organoids. *Nat Commun*, 14 : 3770.
- 20) Seiriki K, Kasai A, Hashimoto T, et al (2017) High-speed and scalable whole-brain imaging in rodents and primates. *Neuron*, 94 : 1085–1100.
- 21) Seiriki K, Kasai A, Nakazawa T, et al (2019) Whole-brain block-face serial microscopy tomography at subcellular resolution using FAST. *Nat Protoc*, 14 : 1509–1529.
- 22) Sun X, Zhang T, Tong B, et al (2023) POGZ suppresses 2C transcriptional program and retrotransposable elements. *Cell Rep*, 42 : 112867.
- 23) Takata A, Miyake N, Tsurusaki Y, et al (2018) Integrative analyses of de novo mutations provide deeper biological insights into autism spectrum disorder. *Cell Rep*, 22 : 734–747.
- 24) The 1000 Genomes Project Consortium (2010) A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature*, 467 : 1061–1073.
- 25) Wang Z, Yueh H, Chau M, et al (2023) Circuits underlying social function and dysfunction. *Autism Res*, 16 : 1268–1288.
- 26) Willsey HR, Willsey AJ, Wang B, et al (2022) Genomics, convergent neuroscience and progress in understanding autism spectrum disorder. *Nat Rev Neurosci*, 23 : 323–341.

■ ABSTRACT

**Understanding the pathological mechanisms of autism spectrum disorder-associated risk variants
in the *POGZ* gene**

Takanobu Nakazawa

Department of Bioscience, Graduate School of Life Sciences, Tokyo University of Agriculture

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental condition that involves a wide range of genetic alterations. Previous studies have suggested a strong association between *de novo* mutations and the disorder. In this study, we focused on patient-derived variants at the ASD-associated *POGZ* locus to investigate their pathogenic mechanisms. Mice carrying the ASD-associated *POGZ* mutation exhibited delayed cortical development and impaired social behavior. We further found that neuronal activity in the anterior cingulate cortex (ACC) was excessively elevated in the *POGZ* mutant mice. Notably, pharmacological suppression of the hyper-activated neural activity in the ACC ameliorated the impaired social behavior, suggesting that the *POGZ* mutation may disrupt circuit function within the ACC, leading to impaired social behavior. These findings highlight a potential circuit-level mechanism linking *POGZ* dysfunction to ASD-related phenotypes. Future studies to characterize circuit-level abnormalities associated with individual ASD-related mutations may deepen our understanding of ASD pathogenesis and support the development of mechanism-based therapeutic strategies.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 37 (2) : 61–66, 2026)
