

発達障害レット症候群モデルの脳構造異常を特定 ～広範な発達障害の診断や治療法の開発に貢献～

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院理学研究科の辻村 啓太 特任講師(名古屋大学高等研究院 兼務)、赤羽 裕一 特別研究学生(旭川医科大学より出向)、大学院医学系研究科の夏目 淳 特任教授らの研究グループは、千葉大学大学院医学研究院の塩浜 直 助教、実験動物中央研究所の小牧 裕司 博士、ハーバード大学医学部マサチューセッツ総合病院(アメリカ)の Emi Takahashi 博士、旭川医科大学の高橋 悟 准教授、順天堂大学医学部の青木 茂樹 教授らとの国際共同研究により、重篤な発達障害を呈するレット症候群^{注1)}モデルマウスの脳における構造異常を新たに特定しました。

世界的にも発達障害及び精神疾患は罹患率が高く、経済的・社会的負担が問題となっており、病態の解明や診断・治療法の開発が求められています。MECP2 遺伝子^{注2)}の変異はレット症候群を引き起こすだけでなく、知的能力障害や統合失調症など様々な発達障害・精神疾患の発症にも深く関与することから、レット症候群の病理や病態メカニズムを解明することは、幅広い発達障害・精神疾患の理解に繋がると期待されています。本研究では、MeCP2 遺伝子を欠損したレット症候群モデルマウス脳を、最新の磁気共鳴イメージング(MRI)^{注3)}の手法により詳細に解析し、複数の脳領域の体積減少や、左右差の異常を特定することに成功しました。このことは、レット症候群だけでなく広範な発達障害及び精神疾患の新しい診断法や治療法の開発に貢献することが期待されます。

本研究成果は、2022年5月10日付国際学術雑誌「Frontiers in Neuroscience」に掲載されました。

本研究は、日本医療研究開発機構(AMED)難治性疾患実用化研究事業「microRNA病態に基づいたレット症候群の有効治療薬開発」、「MECP2 遺伝子変異に起因する脳発達障害の分子シグナル病態の解明と新規診断・治療法の基盤開発」、日本学術振興会(JSPS)科学研究費補助金、レット症候群支援機構等の支援のもとで行われたものです。

【ポイント】

- ・最新のMRI技術でこれまで明らかにならなかった脳構造異常を特定。
- ・詳細な解析により、これまで特定されていなかった複数の脳領域の体積減少を見出した。
- ・これまで報告されていなかった脳の左右差異常を新規に明らかにし、新たな病態を提唱。

【研究背景と内容】

発達障害・精神疾患は、世界的にも罹患率が高く社会的・経済的負担が問題となっており、病態の解明や診断・治療法の開発が求められています。

レット症候群は、X染色体上に存在するMECP2遺伝子の変異により発症する重篤な発達障害であり、女児1万人から1万5,000人に1人の頻度（男児は胎生致死）で発症する指定難病です。レット症候群患者は重度の知的能力障害（ID）や、自閉スペクトラム症（ASD）、てんかん、運動機能障害、呼吸性障害など多様な神経症状を示します。レット症候群の原因遺伝子であるMECP2遺伝子の異常は、同じく重い発達障害を呈するMECP2重複症候群や、ID、ASD、認知障害、統合失調症などの種々の発達障害・精神疾患の発症にも寄与することが明らかになっており、レット症候群の病理や病態メカニズムを解明することは、幅広い発達障害や精神疾患の理解に繋がると期待されています。原因遺伝子MeCP2を欠損したマウスはレット症候群患者にみられる多くの表現型を示すことから、レット症候群モデルとしてこのマウスを用いた多くの研究が世界中で行われています。しかしながら、レット症候群はMeCP2遺伝子の変異が原因で発症することは分かっているものの、MeCP2遺伝子の変異によりどのように重篤な発達障害が引き起こされるのかという病理・病態メカニズムについては不明な点が多く残されています。

研究グループは、これまでにレット症候群の病態メカニズムの一端を明らかにしてきましたが（Tsujiura et al., *Cell Reports* 2015; Nakashima, Tsujiura[責任著者] et al., *Cell Reports* 2021）、MeCP2遺伝子の異常がどのような脳の構造変容を引き起こすのか詳細は分かっていませんでした。そのため、本研究では最新の磁気共鳴画像法（Magnetic Resonance Imaging: MRI）技術を用いてMeCP2遺伝子を欠損したレット症候群モデルマウスの脳全体の構造変容を調べることにしました。

また、高解像度の動物用MRI撮像装置を用いて、レット症候群モデルマウスの構造MRI画像を撮像・取得し、異なる2種類の最新の解析技術により段階的に脳構造の変化の詳細を調べました。その結果、正常マウス脳と比較して、レット症候群モデルマウス脳における大脳皮質体性感覚野の複数の特定領域や嗅内野の特定領域の顕著な体積減少に加え、全体の脳体積で補正した際に複数の脳領域においてレット症候群モデルに特異的な体積減少を見出しました（図1）。

加えて、詳細な脳構造解析結果を用いて各脳領域の左右差を解析しました。この左右差解析により、レット症候群モデルマウス脳において症状と関連する複数の脳領域の異常な左右差を特定することに成功しました（図2）。

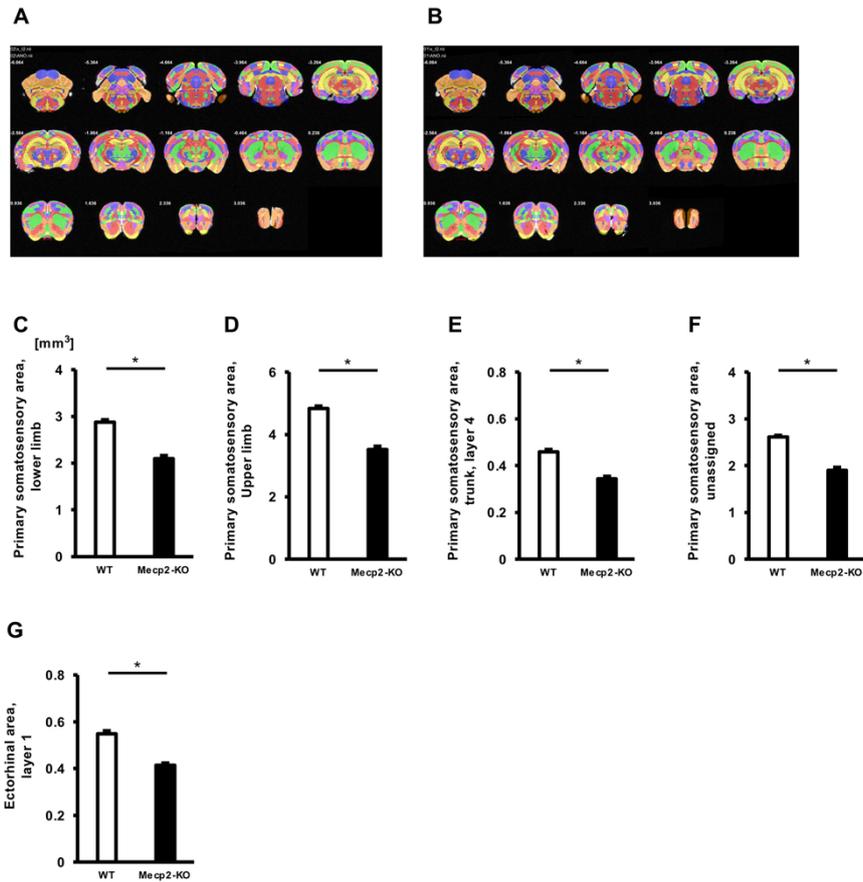


図 1. 最新の MRI 解析技術による詳細な体積変化解析の結果 (A, B) 正常マウスとレット症候群モデルマウスの脳内領域の抽出結果。(C-G) 大脳皮質体性感覚野の複数の特定領域や嗅内野の特定領域の顕著な体積減少が見出された。

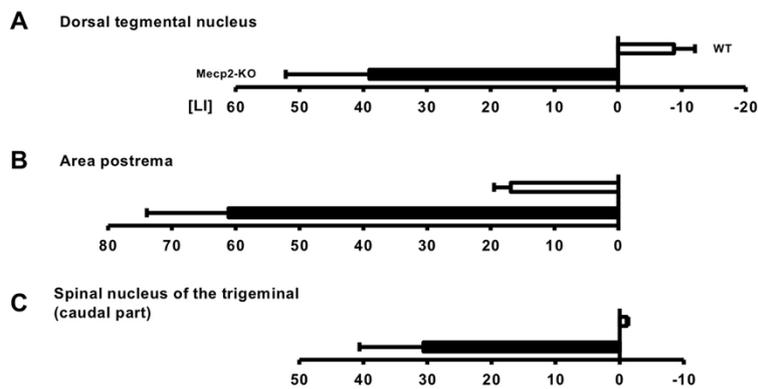


図 2. 正常マウスとレット症候群モデルマウスの左右差解析の結果 (A, B) 正常マウスとレット症候群モデルマウスの左右差解析により症状と関連する複数の脳領域の異常な左右差の体積変化が見出された。

【成果の意義】

MRI 技術により、レット症候群モデルマウスにおいてこれまで報告されていなかった新規の脳領域の変容を特定することができました。MRI は臨床現場でも広く普及し

ているため、本研究より得られた知見は速やかにレット症候群患者に適用され、レット症候群の診断や検査に応用されることが考えられます。また、種々の発達障害及び精神疾患の発症に深く関与する MeCP2 遺伝子の異常により引き起こされる脳の構造異常が明らかになったことから、本研究成果は、広範な発達障害・精神疾患の診断や治療法の開発へと波及されることが期待されます。

【用語説明】

注 1) レット症候群:

重度の知的能力障害 (ID) や、自閉スペクトラム症 (ASD)、てんかん、失調性歩行等の運動機能障害、特有の常同運動 (手もみ動作) を主徴とする進行性の神経発達症である (指定難病 156)。男性は胎生致死あるいは生後すぐに死亡するため、結果的に患者は女性のみとなる。レット症候群の 80-90% に MECP2 遺伝子の変異がみられる。

注 2) MECP2 遺伝子:

X 染色体上に存在し、MeCP2 タンパク質をコードする。MeCP2 はメチル化された遺伝子のプロモーター領域に結合し、標的遺伝子の発現を抑制する転写抑制因子として同定された。MeCP2 遺伝子の変異は、レット症候群だけでなく、ASD や ID、双極性障害、認知障害、統合失調症患者にも認められる。MECP2 遺伝子の重複は、重度の発達障害である MECP2 重複症候群を引き起こす。

注 3) 磁気共鳴イメージング (Magnetic Resonance Imaging: MRI):

体を傷つけることなく (非侵襲的に) 体内を可視化できるため、臨床現場でも広く用いられている画像診断技術。磁場の力を利用して、体内の細胞や組織に存在する水分量を画像化することができる。

【論文情報】

雑誌名: Frontiers in Neuroscience

論文タイトル: Comprehensive Volumetric Analysis of Mecp2-null Mouse Model for Rett Syndrome by T2-Weighted 3D Magnetic Resonance Imaging

著者: Yuichi Akaba (#筆頭著者), Tadashi Shiohama#, Yuji Komaki#, Fumiko Seki, Alpen Ortug, Daisuke Sawada, Wataru Uchida, Koji Kamagata, Keigo Shimoji, Shigeki Aoki, Satoru Takahashi, Takeshi Suzuki, Jun Natsume, Emi Takahashi, Keita Tsujimura (*責任著者)

※下線: 本学関係者

DOI : 10.3389/fnins.2022.885335

URL : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2022.885335/full>

<研究者一覧>

国立大学法人東海国立大学機構

名古屋大学大学院理学研究科附属ニューロサイエンス研究センター
脳機能発達制御学グループ

辻村啓太（名古屋大学高等研究院 発達障害革新研究開発ユニット 兼任）

赤羽裕一（旭川医科大学より出向）

国立大学法人東海国立大学機構

名古屋大学大学院医学系研究科 障害児(者)医療学寄付講座

夏目淳、鈴木健史

国立大学法人千葉大学大学院医学研究院 小児病態学

塩浜直、澤田大輔

公益財団法人実験動物中央研究所 ライブイメージングセンター

小牧裕司、関布美子

国立大学法人旭川医科大学医学部 小児科学講座

高橋悟

Harvard Medical School Massachusetts General Hospital Radiology

（ハーバード大学医学部マサチューセッツ総合病院 放射線学）

Emi Takahashi, Alpen Ortug

学校法人順天堂大学医学部 放射線医学教室

青木茂樹、下地啓吾、鎌形康司、内田航