

2020年12月14日

報道機関 各位

東北大学大学院医学系研究科  
東北大学大学院医工学研究科

指定難病脆弱 X 症候群発症の新たな分子メカニズムの解明  
胎仔脳での特定分子経路の活性化が原因の可能性

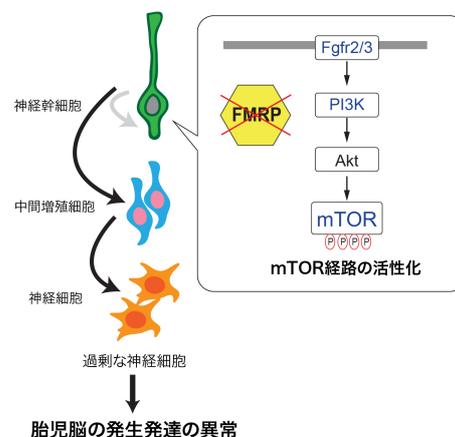
【研究のポイント】

- 胎仔期のマウスの脳において、遺伝性の神経発達障害<sup>注1</sup>の一種である脆弱 X 症候群<sup>注2</sup>の原因となる可能性のある分子を網羅的に同定した。
- 脆弱 X 症候群の原因遺伝子 *Fmr1* の機能が欠失したマウスでは、胎仔期の脳でタンパク質の合成を制御する mTOR 経路<sup>注3</sup>が異常に活性化されていた。
- この異常が脳の適切な発生発達を妨げ、脆弱 X 症候群の病態を引き起こす可能性がある。

【研究概要】

脆弱 X 症候群 (fragile X syndrome, FXS) は発症頻度が比較的高い遺伝性の精神発達障害であり、精神遅滞や自閉症様症状を示します。脆弱 X 症候群は、*FMR1* 遺伝子の異常によって発症することが明らかにされており、その遺伝子の産物である FMRP タンパク質が、他のタンパク質量を調節することが報告されています。正常な FMRP は大人の脳の神経細胞の正常な働きを助けていますが、胎児期の脳についての役割はほとんど明らかにされていませんでした。東北大学大学院医学系研究科発生発達神経科学分野の大隅典子教授らのグループは、胎児期の脳内における脆弱 X 症候群の原因となる新たな分子メカニズムの一端を明らかにしました。胎仔期のマウスの脳において、FMRP の標的分子を網羅的に同定した結果、*Fmr1* を欠くマウスでは胎仔期の脳でタンパク質の合成を制御する mTOR 経路が異常に活性化されることが明らかになりました。本研究によって、脳の発生期における遺伝性発達障害研究の発展に貢献することが期待されます。

本研究成果は、2020年12月16日午前1時(現地時間、日本時間12月16日午前10時) *Molecular Brain* 誌(電子版)に掲載されます。



## 【研究内容】

国の指定難病である脆弱 X 症候群 (fragile X syndrome, FXS) は、神経発達障害のなかでも比較的発症頻度が高い遺伝性発達障害であり、精神遅滞や自閉症様症状を示します (図 1)。本邦では、男性 1 万人あたり 1 人程度の頻度で発症すると報告されています。脆弱 X 症候群は、X 染色体にある *FMR1* 遺伝子の異常によって発症することが明らかになっており、*FMR1* 遺伝子の産物である FMRP タンパク質は標的となる遺伝子中間産物 (mRNA) からつくられるタンパク質の量を調節します。FMRP は大人の脳の神経細胞の正常な働きを助けていますが、胎児期の脳の発生過程における役割は明らかにされていませんでした。胎児期は、神経幹細胞と呼ばれる幹細胞から、脳の中で主に働く神経細胞がつくられる大切な時期であり、わずかな異常がその後の脳の発生過程に重大な影響を及ぼす可能性があります。

今回、東北大学大学院医学系研究科発生発達神経科学分野の大隅典子 (おおすみ のりこ) 教授、吉川貴子 (きっかわ たかこ) 助教、Cristine R. Casingal (カシンガルクリスティン) 学術研究者らの研究グループは、同大学院医工学研究科の稲田仁 (いなだ ひとし) 特任准教授、横浜市立大学大学院生命医科学研究科の佐々木幸生 (ささき ゆきお) 准教授との共同研究で、マウスにおいて胎仔期の脳の形成過程における脆弱 X 症候群発症の原因となり得る新たな分子メカニズムの一端を明らかにしました。マウス胎仔の脳を用いて、FMRP が制御する可能性のある分子について、RNA 免疫沈降法<sup>注 4</sup>と次世代シーケンス<sup>注 5</sup>を組み合わせた手法を用いて網羅的に探索した結果、知的障害や自閉症、神経新生<sup>注 6</sup>に関連する分子が多数見つかリ、その中に細胞の分裂や増殖を制御する経路に関連する因子が多数含まれていることがわかりました。これらの因子は mTOR 経路<sup>注 3</sup>と呼ばれる分子ネットワークを構成しています。実際、マウスにおいて *Fmr1* の機能が失われると、mTOR 経路が異常に活性化されていることが確かめられました。これまでに、*Fmr1* 遺伝子を欠損させたマウスでは、胎仔期における神経細胞の形成過程に異常が認められることが報告されており、今回明らかにされた分子は胎仔期の脳の正常な発生発達に関与し、その異常によって脆弱 X 症候群が引き起こされている可能性が考えられます (図 2)。

**結論:** 本研究によって、胎児期の脳の発生過程における脆弱 X 症候群発症の原因となる分子メカニズムの一端が解明されたことで、これまで未解明であった、脳の発生期の異常によって引き起こされる遺伝性発達障害の理解が一層進むことが期待されます。

**支援:** 本研究は、文部科学省科学研究費補助金の支援を受けて行われました。

## 【用語説明】

- 注1. 神経発達障害:脳機能の発達に関係する、日常生活に何らかの支障をきたしている障害。多様な症状を示し、自閉スペクトラム症、アスペルガー症候群、その他広汎性発達障害、学習障害、注意欠陥多動性障害などが含まれる。英語では **neurodevelopmental disorder** と称され、「神経発達症」、「精神発達障害」と呼ばれることもある。
- 注2. 脆弱 X 症候群:身体な特徴を示し、精神遅滞や自閉スペクトラム症様行動を呈する遺伝性の疾患(図1)。染色体検査により X 染色体の末端が脆くなっていることから名付けられ、病態を引き起こす原因の遺伝子 (*FMR1*) が特定されている。
- 注3. mTOR 経路:mechanistic target of rapamycin (mTOR)という分子を中心とした分子ネットワーク。細胞が外界の栄養を感知して、適切に分裂して増える過程で重要なタンパク質の合成を制御する。mTOR 経路の異常は、がんや心血管疾患、糖尿病など、多くの病態に関与。
- 注4. RNA 免疫沈降法:抗原と抗体が特異的に反応する現象を利用して、特定のタンパク質に結合する RNA を検出する手法。今回、RNA 結合タンパク質である FMRP の標的 mRNA を検出するのに用いられた。
- 注5. 次世代シーケンス: 生命の設計図であるゲノム情報を解析する手法で、一度に広範囲の DNA 断片に対して大量並列による遺伝子配列解析を行い、ゲノム情報を網羅的に調べることができる。
- 注6. 神経新生:神経幹細胞と呼ばれる幹細胞から、神経細胞がつくられる過程。胎児期には爆発的な神経新生により膨大な数の神経細胞が産生される。神経新生に異常が生じると神経細胞の産生が過剰になったり過少になったりする。

## 脆弱X症候群とは？

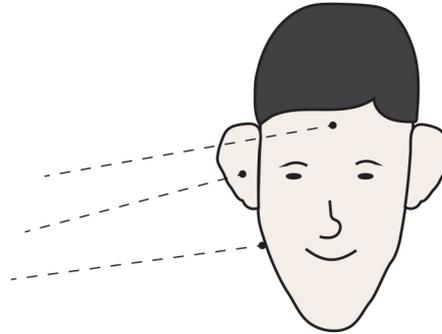
### 症状

- ・精神遅滞
- ・自閉的症状
- ・顔貌の特徴

大きな額

大きな耳

長い顔



### 遺伝的要因

X染色体にある*Fmr1*遺伝子の変異によるもの

図 1. 脆弱 X 症候群の特徴

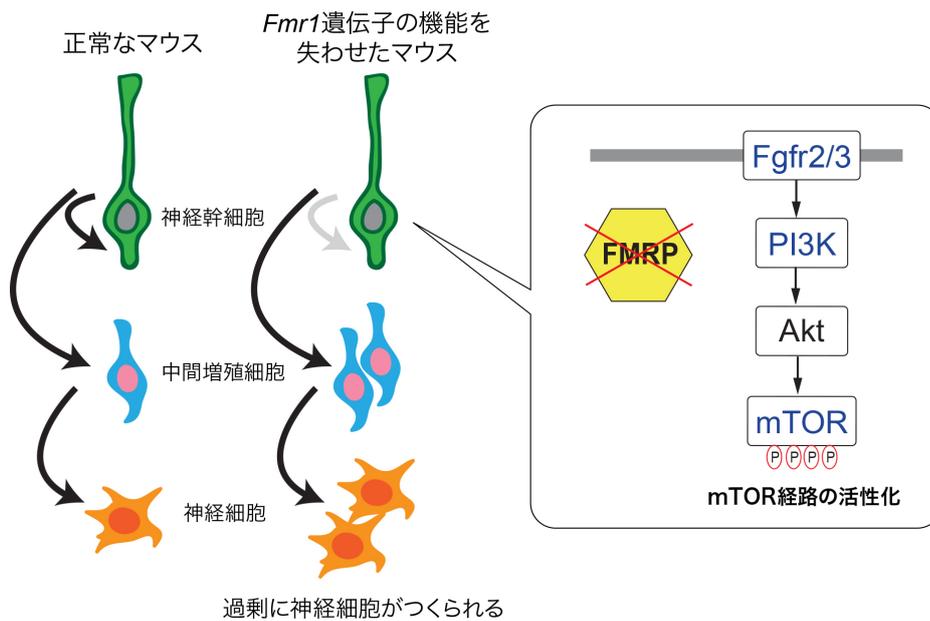


図 2. *Fmr1* 遺伝子の変異による分子経路の変化と神経の発生に与える影響

正常なマウスでは神経幹細胞から適切な数の神経細胞がつくられる。*Fmr1* 遺伝子の変異を失わせたマウスでは、神経幹細胞から中間増殖細胞を経てつくられる神経細胞の数が過剰になる。その原因として mTOR 経路が異常に活性化することが考えられる。

**【論文題目】**

Title: Identification of FMRP target mRNAs in the developmental brain: FMRP might coordinate Ras/MAPK, Wnt/ $\beta$ -catenin, and mTOR signaling during corticogenesis

Authors: Cristine R. Casingal, Takako Kikkawa, Hitoshi Inada, Yukio Sasaki, and Noriko Osumi\* (\*corresponding author)

タイトル:脳発生期における FMRP の標的 mRNA の同定: FMRP は Ras/MAPK、Wnt/ $\beta$ -catenin、mTOR シグナル経路を調節する可能性がある

著者名:Cristine R. Casingal、吉川貴子、稲田仁、佐々木幸生、大隅典子\* (\*責任著者)

掲載誌名:Molecular Brain

DOI: 10.1186/s13041-020-00706-1

**【お問い合わせ先】**

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科

発生発達神経科学分野

教授 大隅 典子

電話番号: 022-717-8203

Eメール: [osumi@med.tohoku.ac.jp](mailto:osumi@med.tohoku.ac.jp)

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号: 022-717-7891

FAX 番号: 022-717-8187

Eメール: [pr-office@med.tohoku.ac.jp](mailto:pr-office@med.tohoku.ac.jp)