

発達障害の病態機序解明には細かい臨床診断と分子遺伝・生物学的研究の相互補完が不可欠

発達障害の成因は多様で複雑であるが、その共通病態は胎児期から生後にわたる脳神経回路形成・維持の障害である。胎児期の神経細胞遊走障害は、特に重度のてんかん、発達遅滞の原因となるが、近年、特異的発達障害との関連性も示唆されている。臨床と基礎研究の共同が、発達障害医学の進歩に不可欠である。

東京大学大学院医学系研究科発達医学分野 准教授 田中 輝幸 先生

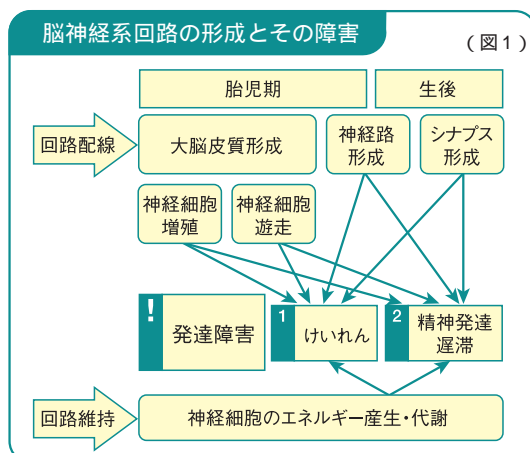
脳神経系の発達と神経細胞遊走のメカニズム

小児神経外来を訪れる患児の訴えの過半数は、けいれんと発達の遅れである。これらの症状は互いに関連し、原因自体の共通性を示唆する。その共通病態は脳神経回路の機能障害である。

脳神経系の発達と神経回路

われわれの思考、行動、記憶は、脳神経系における神経細胞の精密な回路形成を基盤としている。その回路が正しく配線、維持されず、どこかで異常が生じると、正常の機能が障害され、臨床的には、けいれんや精神発達の遅れなどの形で現れる。

神経回路の障害は、胎児期における、大脳皮質を形成する神経細胞の数の異常(増殖障害)、位置の異常(遊走障害)、電線に当たる神経路の異常(神経突起形成障害)、生後における、神経接合部の異常(シナプス形成障害)、神経細胞の維持の異常(エネルギー産生・代謝障害)に大きく分けられる(図1)。



(作図/ 田中輝幸)

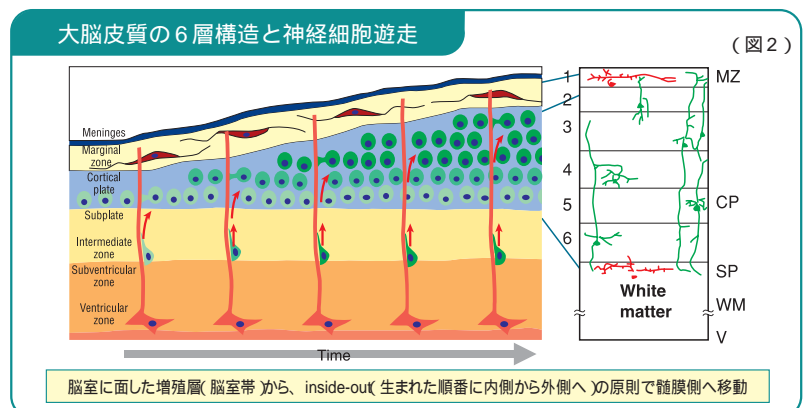
大脳皮質層構造の発達と神経細胞遊走

大脳の表面側で、神経細胞が整列した大脳皮質は、発生初期には単層構造であるが、最内側の脳室帯で増殖した神経細胞が次々に皮質内の定まった位置まで移動し、多層化する。早生まれの神経細胞ほど内側の深い層で止まり、遅生まれの細胞ほど外側の浅い層に到達する、「インサイド・アウト・パターン」の原則で、形態・機能的に分化した6層の皮質構造が形成される。この細胞の移動を「神経細胞遊走」と呼び、胎生約2~5カ月の間に起こる(図2)。

個々の神経細胞は、先導突起の伸展、核の移動、後方突起の収縮、という3種類の動きを繰り返しながら遊走する(図3)。各々の動きを制御する分子機構のどこかに遺伝的、あるいは後天的な原因で不具合が生じると、結果として神経細胞の遊走が障害される。

神経細胞遊走障害

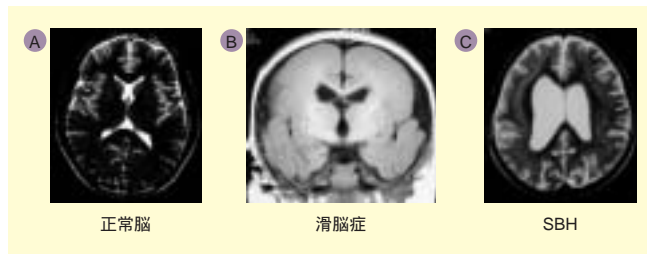
個々の神経細胞の遊走異常の結果、大脳皮質の層構造異常を生じる。この病態を「神経細胞遊走障害」と呼び、その原因・程度により、幅広い病像を呈する。遊走異常を発生パターンから分類すると、神経細胞が脳室帯から移動しない「遊走開始



Bielas, S., et al. : Annu Rev Cell Dev Biol. 20, 593-618, 2004

の障害」、遊走が途中で遅延・停止する「遊走進行の障害」、インサイド・アウト・パターンの障害された「層形成の障害」、遊走細胞が正常の位置で停止しない「遊走停止の障害」、などに分けられる(図4)。

「滑脳症」は形態的に最重度の障害で、脳溝・脳回の欠失した平滑な脳表と、異常4層大脳皮質、小脳・海馬・脳梁の低形成、を特徴とし、患児は乳児期早期より難治性てんかんと重度発達遅滞を伴う。「二重皮質症候群(SBH)」では、一見正常の大脳皮質に加え、白質内に異常神経細胞層があたかも第二の皮質のように存在し、患児の多くは難治性のてんかんと発達遅滞を伴う(写真)。



形態的に微細な神経細胞遊走障害では、MRI等の画像診断では検出できないほど小さな範囲で皮質層構造の乱れが生じる。

てんかんと精神運動発達遅滞が神経細胞遊走障害に伴う二大症状であるが、その重症度は、遊走障害の広がりや重症度に相関する。また、形態的に微細な遊走障害は、特異的な言語・学習の障害との関連が示唆されている。

● 遊走障害の原因遺伝子ダブルコルチン ●

1990年代に、2つの滑脳症原因遺伝子が同定された。1つは17番染色体上のLIS1であり、その変異は「常染色体優性滑脳

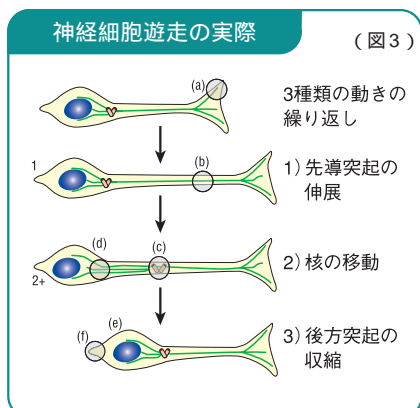
症」を引き起こす。もう1つは1998年、ハーバード大学(当時)のグリーソン博士らにより同定された、X染色体上のDoublecortin(ダブルコルチン)であり、その変異は「X連鎖性滑脳症/二重皮質」を引き起こす。

X連鎖性滑脳症/二重皮質とダブルコルチン遺伝子

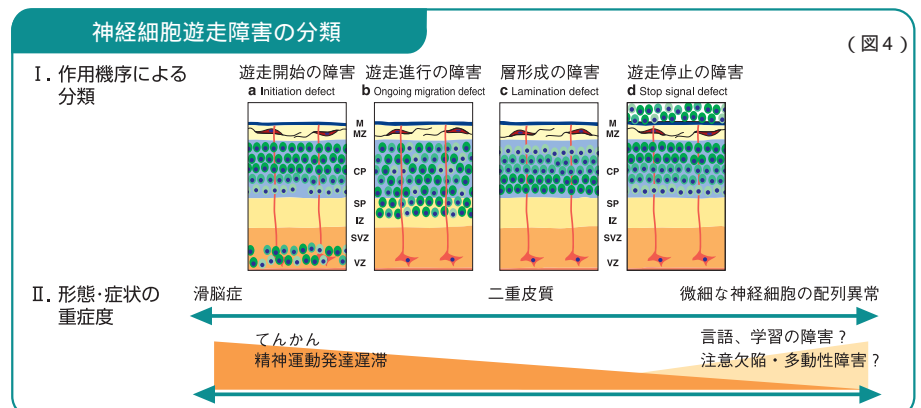
正常では、ダブルコルチン遺伝子は発達期の遊走神経細胞に発現している。男性(染色体核型XY)に、X染色体遺伝子ダブルコルチン変異が生じると、全ての遊走神経細胞が正常ダブルコルチンを欠き遊走障害を起こす結果、滑脳症の表現型を示す。それに対し、女性(染色体核型XX)に、ダブルコルチン変異が生じると、変異ダブルコルチンのみ発現する神経細胞と、正常ダブルコルチンのみ発現する神経細胞のモザイク状態となり、後者は正常に遊走し皮質を形成するが、前者は遊走途中で止まり白質内の異常皮質を形成する結果、二重皮質の表現型となる。

ダブルコルチン蛋白と微小管

神経細胞内には、微小管と呼ばれる骨格蛋白が、レールのように細胞体から神経突起まで分布し、様々な物質の輸送と運動の支持組織として機能している。ダブルコルチン遺伝子産物は360のアミノ酸からなり、微小管に結合する蛋白である。滑脳症/二重皮質患者の遺伝子変異解析から、ダブルコルチンには、点変異がクラスター状に集まる領域が2カ所存在し、機能解析の結果、その2領域は、ダブルコルチンの微小管結合部位であることがわかった(図5)。ダブルコルチンは、微小管を、安定化し、束ね、その形成を促進する作用を持つ。私はマウス神経細胞を用いた研究によって、ダブルコルチンが、LIS1蛋白と共に、核と中心体との連結を媒介すること、Cdk5というリン酸化酵素によるダブルコルチンのリン酸化が、その微小管結合性を動的に調節し、神経細胞遊走を制御すること、を示した。



Marin, O., et al. : Trends Neurosci. 29, 655-661, 2006



Bielas, S., et al. : Annu Rev Cell Dev Biol. 20, 593-618, 2004

ダブルコルチンスーパーファミリー

多くの遺伝子は、下等生物から進化の過程で保存されている。ダブルコルチンもその一つで、線虫のような原始的生物に原型となる遺伝子が存在し、高等動物へ進化する過程で、変異と遺伝子重複によって複数の遺伝子に分かれ、遺伝子ファミリーを構成している。哺乳類では、ダブルコルチンスーパーファミリーは11の遺伝子からなり、それぞれが重複した機能と独自の機能を持つ。

特異な発達障害「失読症」

最近、ダブルコルチンスーパーファミリーをめぐる興味深い話題に、失読症との関連がある。失読症は、正常な知能を持ち、教育を受けたにも関わらず、読み書きが著しく困難な、学習障害である。ヒトの話す機能は、比較的容易に生後数年ではぼ自動的に獲得するものであるが、読み書きの機能習得には、言語の構成要素が、任意に割り当てられた視覚的シンボルである文字とどのように関係しているかを理解しなければならず、学習が必要である。失読症には家族歴があることから遺伝的因子の関与が示唆され、連鎖解析、関連解析による家系分析から、最近、4つの原因候補遺伝子(*DYX1C1*, *DCDC2*, *ROBO1*, *KIAA0319*)が報告された。この中の *DCDC2* は、ダブルコルチンと相同配列を持つスーパーファミリーの一員であり、マウスでの実験から、神経細胞遊走に必要であることが示されている。これらの遺伝子と「読む」機能との関係はまだ明らかになっていないが、神経細胞遊走障害が、全般的な発達遅滞だけでなく、失読症のような特異な学習障害の原因となる可能性があるのは驚きである。今後、自閉症やADHDといった発達障害の成因研究においても、神経細胞遊走障害との関連を考慮しながら進めることが重要であると考えられる。

プロフィール

田中 輝幸 (たなか・てるゆき)
 東京大学大学院医学系研究科
 発達医学分野 准教授



1987年名古屋大学医学部卒。東京女子医科大学小児科にて福山幸夫・大澤真木子両教授の下で小児神経学を研鑽し、二重皮質症候群患児との出会いから神経細胞遊走研究へ進む。1998年より米国NIH、2000年より米国UCSDグリーンソン研究室で、ダブルコルチンを中心に神経細胞遊走研究に取り組む。2006年1月より国立成育医療センター研究所移植・外科研究部長。2007年10月より現職。専門領域は、神経細胞遊走を中心とした脳神経系の発達。

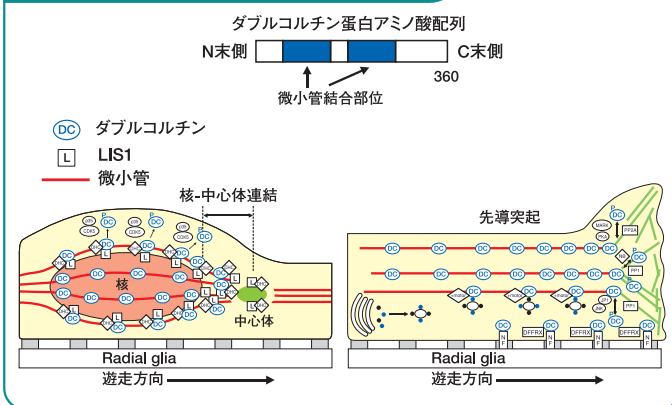
発達障害の診断と治療のために

発達障害は、疾患自体が永続的であるため、社会的に適応できない患児と家族の苦しみや負担は長く大きい。その解決は現代医学における最重要課題の一つである。

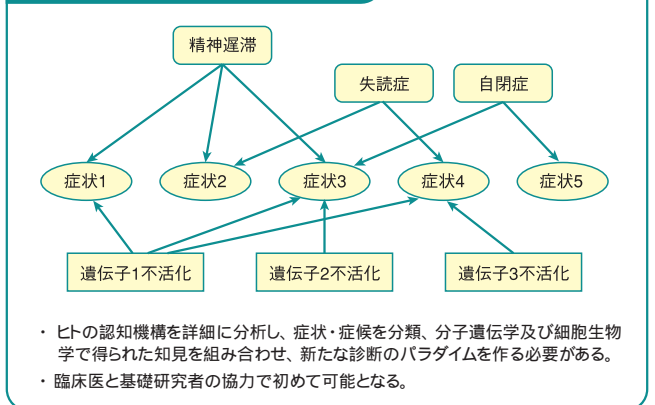
臨床と基礎研究の相互補完

近年の遺伝学的研究の進歩は、発達障害の原因遺伝子、あるいは疾患感受性遺伝子を次々に明らかにしてきた。しかし、これらの遺伝学的知見と実際の発達障害医療との間には、まだ大きなギャップがある。今後、複雑な発達障害の病態機序解明のためには、細かい臨床的診断・分類と、基礎的な分子遺伝・生物学的研究による知見を組み合わせ、症候と遺伝子発現変化に伴う細胞生物学的表現型の照合から、基礎病態理論を再構築していく必要がある(図6)。例えば、精神遅滞、失読症、自閉症といった既存の疾患単位を症状の細目に分け、各々がどの遺伝子の発現変化による表現型かを組み合わせ、新たな診断のパラダイム(規範)を作るのである。臨床と基礎研究の相互補完が、発達障害のより的確な診断と治療に不可欠である。

ダブルコルチンによる神経細胞遊走制御 (図5)



新たな診断のパラダイム (図6)



(作図/田中輝幸)