

2021年12月7日

分野：生命科学・医学系

キーワード：発達障害、感覚、視覚、網膜、自閉スペクトラム症

発達障害の関連遺伝子の欠損で網膜・視覚機能が変化 —発達障害において感覚の過敏や鈍麻が生じるメカニズムの解明に貢献—

【研究成果のポイント】

- ◆ マウスにおいて発達障害の関連遺伝子 *Cyfp2* の欠損により網膜・視覚機能が異常を示す
- ◆ 感覚器に着目した発達障害の診断法や治療法の開発につながる
- ◆ 「注目すべきは脳だけでなく感覚器も」という、今後の発達障害や脳研究の新たな方向性を示す

❖ 概要

大阪大学蛋白質研究所の古川貴久教授と茶屋太郎准教授の研究グループは、専修大学人間科学部心理学科の石金浩史教授と、大阪大学免疫学フロンティア研究センターの奥崎大介特任准教授（常勤）と微生物病研究所の元岡大祐助教の研究グループと共同で、自閉スペクトラム症や学習障害をはじめとした発達障害に関連する遺伝子の欠損により、網膜・視覚機能が異常を示すことを明らかにしました。

注意欠陥・多動性障害（ADHD）や自閉スペクトラム症（ASD）、学習障害（LD）といった発達障害は、近年増加していることが世界的に報告されていますが、発達障害の原因は未だ解明されておらず、世界中の研究者が注目しています。発達障害のある人においては高頻度で感覚の異常（感覚過敏や感覚鈍麻）が症状としてあらわれることが知られていますが、その原因やメカニズムはほとんど明らかになっていません。私たちは、発達障害関連遺伝子である *Cyfp2* (*CYFIP2*) 遺伝子^{注1} を網膜において欠損させたマウスを作製し解析したところ、このマウスにおいて網膜と個体の視覚機能に異常が見られました。この結果から、人における *CYFIP2* 遺伝子の変異と関連する視覚異常のメカニズムが明らかとなり、発達障害でしばしば見られる視覚異常の少なくとも一部は網膜の神経回路の変化に起因することが示唆されました。本研究は、発達障害の診断法や治療法の開発に貢献するだけでなく、発達障害で見られる感覚異常のメカニズム解明に向けて脳だけでなく網膜などの感覚器にも着目するという、今後の研究の方向性を示すものとなりました。

本研究成果は、英国科学誌「Human Molecular Genetics」に12月7日（火）（日本時間）に掲載されます。

❖ 研究の背景

発達障害は、注意欠陥・多動性障害（ADHD）や自閉スペクトラム症（ASD）、学習障害（LD）といった一群の精神・神経疾患として知られています。発達障害がある子供や大人において、視覚や聴覚などの感覚の異常が高頻度に見られる症状として知られています。注目すべきことに、DSM-5 という ASD の診断基準に、「感覚過敏や感覚鈍麻、環境の感覚的側面に対する普通以上の関心」という感覚の異常が加えられています。しかしながら、発達障害に伴う感覚の異常の原因やメカニズムは良くわかっていません。

❖ 研究の成果

発達障害に関連する遺伝子 *CYFIP2* に変異が認められる人においては一定の割合で視覚に異常が見られることが報告されています。本研究において、私たちは *Cyfp2* を網膜において欠損させたマウス（*Cyfp2* CK0 マウス）の網膜・視覚機能を解析しました。*Cyfp2* CK0 マウスにおいては網膜の層構造や細胞の構成に大きな違いは見られませんでした。トランスポーターやチャネルといった神経細胞の活動

Press Release

に關与する遺伝子群の網膜における発現が変化していました。このことから、*Cyfp2*の欠損により網膜の電気生理学的な性質が変化しているのではないかと考え、微小多点電極を用いて網膜の出力細胞である神経節細胞の神経活動を計測したところ、*Cyfp2*が欠損した網膜においては、光に対して強く持続した応答を示す神経節細胞が増加していました（図）。また、動く物体を追従する眼球運動を調べたところ、*Cyfp2*の欠損により個体レベルの視力に異常が生じることが明らかとなりました。これらの結果から、人の *CYFIP2* 遺伝子の変異と関連した視覚異常のメカニズムに対する知見が得られました。

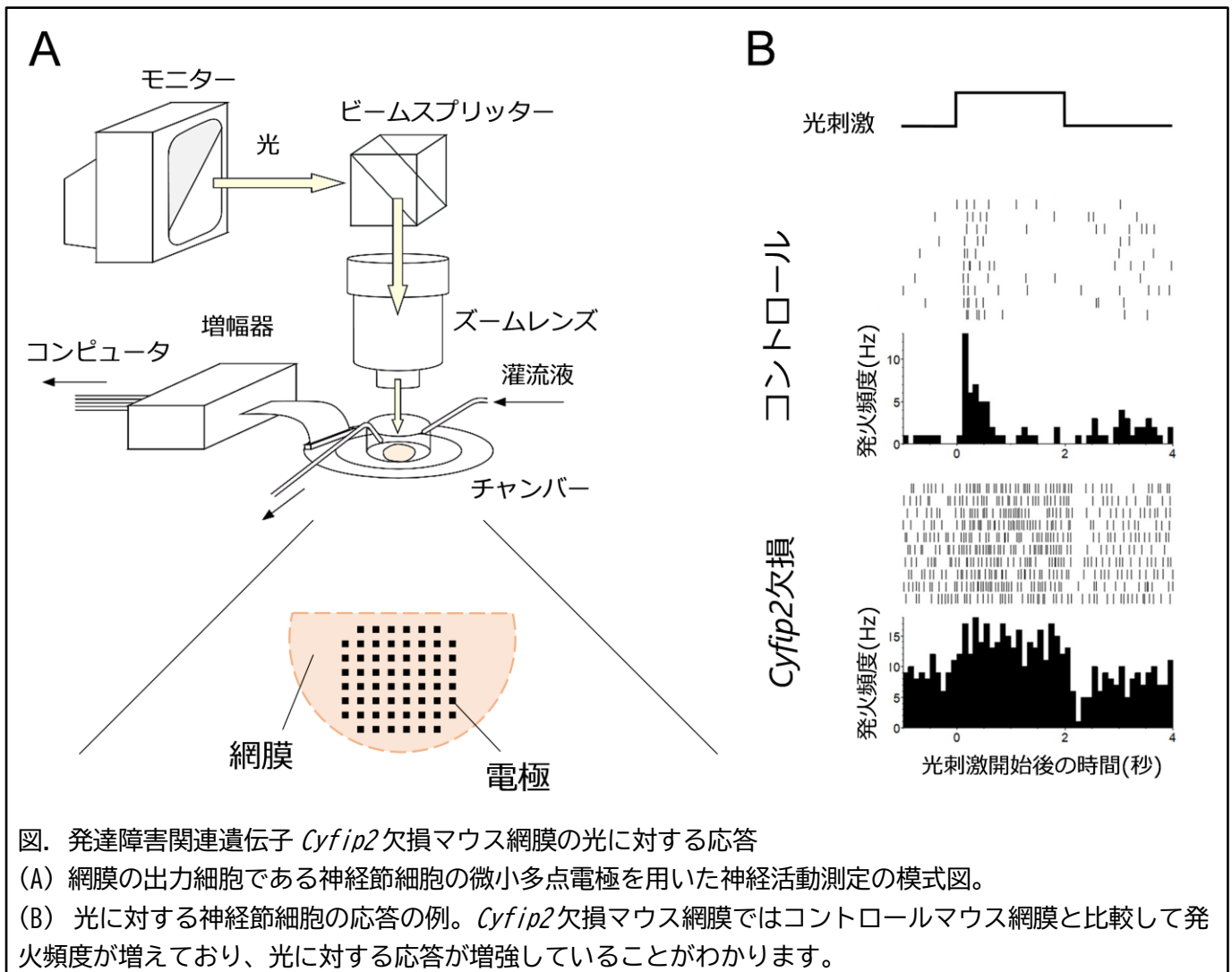


図. 発達障害関連遺伝子 *Cyfp2* 欠損マウス網膜の光に対する応答

(A) 網膜の出力細胞である神経節細胞の微小多点電極を用いた神経活動測定の様式図。

(B) 光に対する神経節細胞の応答の例。*Cyfp2*欠損マウス網膜ではコントロールマウス網膜と比較して発火頻度が増えており、光に対する応答が増強していることがわかります。

❖ 本研究成果が社会に与える影響（本研究成果の意義）

本研究により、発達障害でしばしば見られる視覚の過敏や鈍麻が、網膜神経回路の機能的変化によって生じる可能性が示唆されました。本研究の成果は、感覚器に着目した、発達障害に対する診断法や治療法の開発につながるかと期待されます。また、発達障害や認知症を含む脳機能異常の研究において脳だけでなく感覚器にも着目するという、新たな研究の潮流を生むものだと考えられます。

❖ 特記事項

❖ 本研究成果は、英国科学誌「Human Molecular Genetics」に12月7日（火）（日本時間）に掲載されます。

タイトル：“Deficiency of the neurodevelopmental disorder-associated gene *Cyfp2* alters the



retinal ganglion cell properties and visual acuity”

著者名: Taro Chaya, Hiroshi Ishikane, Leah R. Varner, Yuko Sugita, Yamato Maeda, Ryotaro Tsutsumi, Daisuke Motooka, Daisuke Okuzaki, Takahisa Furukawa

なお、本研究は、科学技術振興機構（JST）ムーンショット型研究開発事業（MS）JPMJMS2024、日本学術振興会（JSPS）科学研究費補助金 21H02657, 20K07326、武田科学振興財団、上原記念生命科学財団、細胞科学研究財団、鈴木謙三記念医科学応用研究財団の支援を得て行われました。

ムーンショット型研究開発事業（MS）

研究開発プログラム：「ムーンショット目標2 2050年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現」（プログラムディレクター：祖父江 元 愛知医科大学 理事長・学長）

研究開発プロジェクト名：「臓器連関の包括的理解に基づく認知症関連疾患の克服に向けて」

（プロジェクトマネージャー：高橋 良輔 国立大学法人京都大学 医学研究科 臨床神経学 教授）

研究開発課題名：「脳-感覚器連関に着目したアルツハイマー病における臓器間ネットワークの解明と非侵襲的センシング・介入基盤技術の開発」（課題推進者：古川 貴久 国立大学法人大阪大学蛋白質研究所 教授）

研究開発期間：令和3年4月～令和7年11月

健康寿命を延伸するためには、疾患が発症した後で治療するという従来の考えから脱却し、疾患の超早期状態、さらには前駆状態を捉えて、疾患への移行を未然に防ぐという、超早期疾患予測・予防ができる社会を実現することが鍵となります。本研究開発プログラムでは、超早期疾患予測・予防を実現するため、観察・操作・計測・解析・データベース化などさまざまな研究開発を推進し、これらを統合して臓器間ネットワークの包括的な解明を進めていきます。研究開発プロジェクトでは、新規イメージング・計測・操作技術の開発などにより、脳と全身臓器ネットワークの機能とその破綻を分子・細胞・個体レベルで解明します。それにより、2050年には、認知症関連疾患の超早期の発症予測法と予防法を開発し、先制医療を享受できる社会の実現を目指します。

ムーンショット型研究開発事業（MS）プロジェクトマネージャー 高橋 良輔 教授のコメント

本プロジェクトでは認知症の発症前に超低侵襲な方法で予測・介入し、発症を予防することを目指しています。そのためには従来の脳組織そのものの異常にとらわれた研究では不十分です。脳疾患に関連する感覚器機能の変化に着目した研究は、病態解明のみならず感覚器の変化を指標とした超早期診断法や感覚器を利用した画期的な低侵襲介入法の開発につながる可能性があります。本研究は発達障害を対象としたものではありませんが、脳機能異常の研究において脳だけでなく感覚器にも着目するという新たな研究の潮流を生み、認知症研究における感覚器研究のための基盤となると考えられます。この成果は本プロジェクトを通じた認知症発症予防の実現に向け、超低侵襲な予測・介入法の開発につながっていくと考えています。

<用語解説>

注1) *Cyfp2*(*CYFIP2*)遺伝子

*Cyfp2*遺伝子の正式名は、*Cytoplasmic fragile X mental retardation 1 (Fmr1)-interacting protein 2*で、脆弱X症候群と呼ばれる自閉スペクトラム症や学習障害を呈する疾患の原因遺伝子である *Fmr1* からつくられるタンパク質と結合するタンパク質の遺伝子として同定された。ヒトにおいて、*CYFIP2*遺伝子の変異は、知的障害や学習障害と関連することが知られている。なお、遺伝子名の表記規約により、マウスでは *Cyfp2*、ヒトでは *CYFIP2*と表記される。



国立大学法人 大阪大学

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-1

TEL: 06-6877-5111 (代)

www.osaka-u.ac.jp

Press Release

❖ 本件に関する問い合わせ先

大阪大学蛋白質研究所 教授 古川 貴久 (ふるかわ たかひさ)

TEL : 06-6879-8631 FAX: 06-6879-8633

E-mail: takahisa.furukawa[at]protein.osaka-u.ac.jp

<JST 事業に関すること>

科学技術振興機構挑戦的研究開発プログラム部プログラム推進グループ

小西 隆 (こにし たかし)

TEL : 03-5214-8419 FAX : 03-5214-8427

E-mail: moonshot-info[at]jst.go.jp

<プレスリリースに関すること>

科学技術振興機構広報課

TEL : 03-5214-8404 FAX : 03-5214-8432

E-mail: jstkoho[at]jst.go.jp