

# 脳の発生・発達からみた 自閉スペクトラム症の病態形成



新潟大学大学院医歯保健学研究科 発達神経科学分野  
教授 臼井 紀 好

## はじめに

自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder, ASD) は、社会的コミュニケーションの困難さ、反復的・限定的な行動や興味、感覚特性の偏りを主な特徴とする神経発達症の1つである。臨床像はきわめて多様で、知的発達や言語発達の水準、感覚特性、併存症、適応の程度によって現れ方は大きく異なる。現在の理解では、遺伝要因に加えて、胎児期から周産期、出生後早期にかけての環境要因が発達途上の脳に作用し、その影響の累積がASDの発症リスクや臨床像の多様性に関与すると考えられている<sup>1)-4)</sup>。本稿では、ASDの病態形成を脳の発生・発達の視点から捉え、遺伝要因と環境要因を概観した上で、我々がこれまで進めてきた研究も交えながら、基礎研究から見たASD病態理解の現状と今後の課題について述べる。

## 1. ASDを発達期脳からみる

ASDの症状は幼児期以降に行動特性として観察されるが、その基盤は出生後に突然生じるわけ

ではない。胎児期から乳幼児期にかけて、脳では神経発生、細胞移動、軸索伸長、シナプス形成、グリア分化、髄鞘形成といった重要な発達過程が連続して進む(図1)<sup>2), 4), 5)</sup>。社会性、感覚、言語、認知機能といった高次機能は、この長い発達過程を経て形づくられる<sup>2), 4), 5)</sup>。そのため、ASDの病態理解には、どの発達段階で、どの細胞系譜に、どのような変化が生じたのかという視点も重要である。

複数の時点と複数の細胞種にまたがる発生・発達変化の積み重ねとして、代表的な変化概念は興奮性ニューロンと抑制性ニューロンのバランス、神経回路形成、シナプス形成、感覚情報処理、神経炎症など、複数の階層が関与する<sup>1)-5)</sup>。ASDにみられる症状の多様性の背景には、このような病態の多様性があると考えられている。

## 2. 遺伝要因と環境要因

ASDの遺伝学研究は急速に進み、ゲノム解析の進展により多数の関連遺伝子が報告されてきた。現在では1200を超える関連遺伝子が知られて

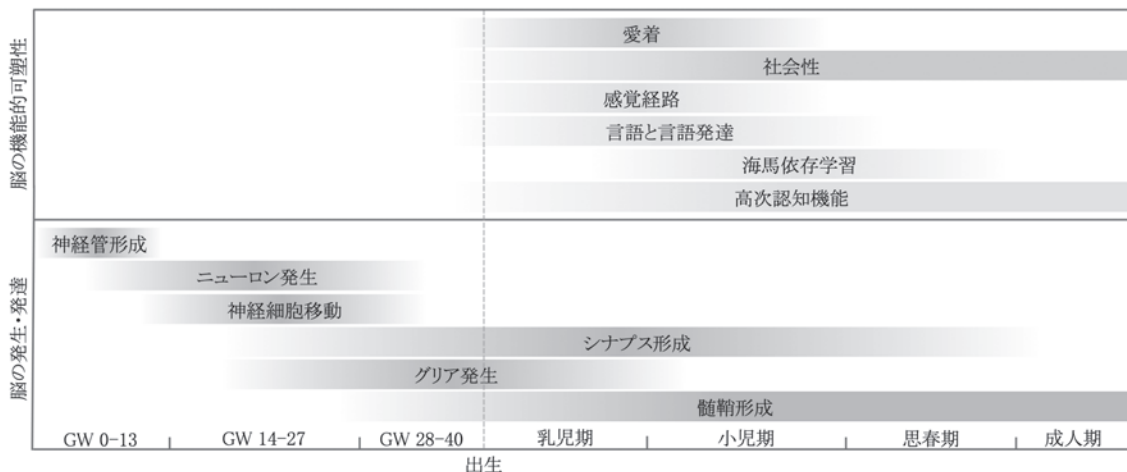


図1 脳の発生・発達と機能

おり、その多くはシナプス形成、クロマチン制御、転写制御、細胞骨格、神経細胞移動、シグナル伝達など、多様な細胞機能に関与している<sup>3), 6)</sup>。多様な遺伝的背景を有しながらも、それらは発達期脳における共通の生物学的プロセスに収束し、その破綻が ASD 病態の形成につながると考えられている<sup>3), 4)</sup>。一方で、環境要因としては母体免疫活性化、薬剤曝露、早産、低出生体重、親の高年齢などが報告されている<sup>1), 2), 7)-10)</sup>。

ASD の病態形成においては、遺伝的背景を含む側面側の脆弱性と環境要因が重なり合うことで、病態形成の方向性が形づくられると考えるのが妥当である。環境要因は、炎症、酸化ストレス、代謝異常、グリア機能異常など、複数のレベルで脳の発生・発達に作用することが示唆されている。そのため、ASD の理解には、遺伝要因と環境要因を別々に論じるだけでなく、それらがどのように共通した表現型に収束するかを考えることも重要である (図2)<sup>1), 2), 4)</sup>。

### 3. 神経炎症と酸化ストレス

近年、ASD 研究において注目されているのが、炎症、酸化ストレス、ミトコンドリア機能異常である。母体免疫活性化はその代表的な例であり、母体、胎盤、胎仔環境に連続した炎症応答を引き起こす。このような炎症性変化は、神経発生、回路形成、免疫応答に影響し、出生後の行動表現型に結びつく可能性がある<sup>1), 2), 7)-10)</sup>。母体免疫活性化モデル動物では、poly (I:C) や lipopolysaccharide 投与により母体サイトカイン応答が誘導され、胎盤環境や胎仔脳の発達に変化が及ぶ。IL-6や IL-17A は代表的な媒介因子として位置づけられ、大脳皮質形成の異常や、出生後の母子間の音声コミュニケーションの低下、社会性行動の低下、反復行動の増加など、モデル動物における ASD 様の行動特性を示す<sup>1), 2), 7)-10)</sup>。

酸化ストレスは、活性酸素種や過酸化物の過剰

産生、あるいはそれに対する抗酸化機構の低下によって、細胞の酸化還元バランスが破綻した状態を指す。ASD においては、末梢血や死後脳で、グルタチオン代謝異常、過酸化脂質、酸化による DNA 損傷の増加などが報告されており、ミトコンドリア機能障害との関連も指摘されている<sup>1), 11)</sup>。また、ミトコンドリア機能障害は炎症によっても引き起こされ、その結果、酸化ストレスを増幅することで、代謝にも波及する。すなわち、炎症、酸化ストレス、ミトコンドリア機能障害は独立した話題ではなく、発達期脳の脆弱性を説明する相互関連した現象として捉えられる<sup>1), 5), 11), 12)</sup>。

### 4. オリゴデンドロサイトと白質形成異常

これまで ASD 研究はニューロンとシナプスを中心に展開されてきた歴史がある。しかし、高次脳機能の成立には神経回路を支える白質の成熟が不可欠であり、その基盤を担うのが髄鞘形成を担うオリゴデンドロサイトである。オリゴデンドロサイトは軸索の絶縁だけでなく、軸索保護、栄養供給、活動依存的な伝導調節にも関わる。前頭葉白質の成熟が青年期以降まで続くことから高次機能における白質の重要性が示唆されており、その破綻は社会性や認知機能にも影響を及ぼす<sup>5), 13), 14)</sup>。

実際に、脳画像研究やモデル動物研究では、白質異常、髄鞘形成異常、オリゴデンドロサイト関連遺伝子発現の変化が報告されている。CHD8や TCF4などの ASD 関連遺伝子のモデル動物でも髄鞘関連異常が報告されており、一部の遺伝学的背景として白質形成の変化が病態の一端を担う可能性が示唆されている<sup>13), 14)</sup>。また、著者らは ASD 関連遺伝子である ZBTB16などのモデル動物研究を通して、オリゴデンドロサイト発達や白質形成の異常が社会性行動の低下と接点を持つことを示してきた<sup>5), 15)</sup>。

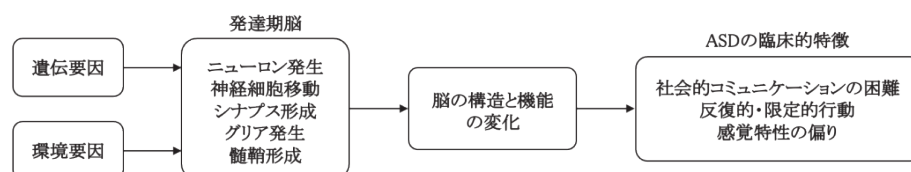


図2 ASD 病態形成の概念

## 5. 脂質代謝から微量元素代謝

脂質は髄鞘の主要成分であり、オリゴデンドロサイトの成熟と機能は脂質代謝と酸化還元恒常性に強く依存している。脳の発生・発達においても、脂質は細胞膜形成、神経細胞移動、突起伸長、シナプス形成、髄鞘形成、シグナル伝達など、本質的な役割を担う。著者らはASD児血漿のリピドミクス解析から、VLDL関連脂質、特に脂肪酸プロファイルの変化が社会性症状の指標と関連することを報告した<sup>11)</sup>。さらに、ASDでは血漿VLDL濃度が低下しており、この原因が特異的分解酵素LPLの酵素活性低下にあることを報告した<sup>16)</sup>。これらの所見は、ASD病態の一部に脂質代謝異常が関与し、それが膜構築や白質形成、酸化還元制御の異常と接点をもつ可能性を示唆する<sup>11)</sup>。

一方、銅、亜鉛、鉄などの微量元素は、酵素活性、電子伝達、転写制御、酸化ストレス応答、細胞内代謝に不可欠である。しかし、ASDにおける微量元素の意義については、これまで一貫した結論が得られていなかった<sup>11), 12)</sup>。著者らはASD者血漿のメタローム解析から、微量元素プロファイルの変化を示し、その中でも銅濃度の低下に着目した。血漿銅濃度の低下は社会性症状の重症度と相関しており、MRIでは白質容積の低下が社会性症状の指標と相関していた<sup>12)</sup>。さらに、銅低下モデルマウスの解析では、社会性行動の低下、オリゴデンドロサイト発達異常と低髄鞘化が認められた。銅低下はHIF1 $\alpha$ 関連経路、ミトコンドリア機能、BNIP3関連マイトファジー、mTORシグナルに影響し、結果としてオリゴデンドロサイト成熟を抑制することを見出した<sup>12)</sup>。これらの知見は、微量元素異常がグリア機能障害と行動表現型に結びつく分子基盤を考える上で重要である。

ASDにおける脂質代謝異常や微量元素の血漿濃度変化が、病態をどの程度反映するのか、また病因そのものなのか、病態修飾因子なのか、あるいは二次的変化なのかについては、今後の検討が必要である。著者らの見出した銅代謝異常は、神経発生、酸化ストレス、ミトコンドリア障害、白質形成異常を結びつける知見として重要である<sup>1), 11), 12)</sup>。

## 6. モデル動物から見えてきたこと

ASDモデル動物には、遺伝要因モデル、母体

免疫活性化や薬剤曝露などの環境要因モデルがある。社会性行動の低下、反復行動、超音波発声異常、不安様行動、感覚処理異常など一定の共通表現型はみられる<sup>1), 2), 7)-10)</sup>。動物モデルの真価は、ヒトで観察された現象の機序を実験的に検証できることにある。

ASDモデル動物の組織学的表現型についてはリスク要因に関連した多様な表現型が存在する。筆者らは、ASD関連遺伝子*FOXP1*、*FOXP2*、*ZBTB16*、*ELAVL2*、*KCTD13*などの遺伝要因モデルの解析から、大脳皮質深層ニューロンの発達異常、オリゴデンドロサイトの発達異常、白質形成異常を示した<sup>5), 11), 17)-21)</sup>。同様に、母体免疫活性化などの環境要因モデルの解析から、胎盤変化、サイトカイン変化、脳内の炎症関連遺伝子変化を示してきた<sup>22), 23)</sup>。

単一のモデルがASDの多様性全体を再現することはできない。しかし、異なるリスク要因をもつモデルを比較することで、臨床像の背後にある生物学的共通性を抽出できる。異なる要因にもかかわらず、大脳皮質深層ニューロンの発達異常、炎症、酸化ストレス、代謝異常、オリゴデンドロサイト障害といった共通した表現型が浮かび上がる点に、比較研究としての意義がある。基礎研究の立場からみれば、動物モデルの価値は、ヒトで観察された所見の機序を検証し、病態仮説を実験的に吟味できる点にある<sup>1)-3), 5), 11)</sup>。

## 7. 臨床的意義と今後の展望

現時点でASD診療の中心となるのは、早期発見と適切な評価、発達特性に応じた支援、生活環境の調整、家族支援、そして併存症への対応である。一方、病態の生物学的理解が進むことで、将来的にはより精緻な層別化や個別化支援につながる可能性がある。妊娠期環境、炎症状態、酸化ストレス、脂質代謝、微量元素代謝といった視点は、病態理解における重要な視点となる可能性がある<sup>1), 2), 23)</sup>。

ただし、この部分で過剰な期待を煽るべきではない。脂質代謝異常や微量元素異常、炎症関連指標の多くは、探索的段階にあり、単独で診断や治療選択に使えるものではない。特に医療者向け媒体では、「バイオマーカーが見つかった」、「治療標的が見つかった」といった勇み足を避ける必要

がある。現時点では、ASDの一部には代謝・炎症・白質形成の観点から把握すべき病態群が存在する可能性があり、それを丁寧に同定していく作業が今後の課題である<sup>1)、2)、5)、11)、12)</sup>。

その意味で、今後求められるのは、遺伝背景、発達歴、脳画像、末梢代謝指標、行動・認知指標を統合した研究である。ASDの多様性を前提にしながら、どの病態群で何が主要因として効いているのかを見極める視点が必要である<sup>1)、2)、5)、11)、12)</sup>。

### おわりに

ASDは、遺伝要因と環境要因が脳の発生・発達に作用し、神経発生、神経回路形成、代謝、酸化還元制御、白質形成に影響を及ぼすことで成立する複合的な神経発達症である。近年の研究により、母体免疫活性化を含む環境要因、神経炎症、酸化ストレス、脂質代謝異常、微量元素異常、さらにオリゴデンドロサイトと髄鞘形成異常が、少なくとも一部の病態に関与することが明らかになりつつある<sup>1)、2)、5)、11)、12)</sup>。

ASDを単一の病因で説明するのではなく、脳の発生・発達における複数の生物学的変化がどのように重なり、どの病態サブタイプに結びつくのかを丁寧に検証することが重要である。遺伝、環境、代謝、白質形成、行動の統合的研究を通して、ASDの病態理解をさらに深めるとともに、基礎と臨床の橋渡しから社会実装へと繋げていきたい。

### 文献

- 1) Usui N, Kobayashi H, Shimada S: Neuroinflammation and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Autism Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci* 2023 ; 24.
- 2) Doi M, Usui N, Shimada S : Prenatal Environment and Neurodevelopmental Disorders. *Front Endocrinol* 2022 ; 13 : 860110.
- 3) de la Torre-Ubieta L, Won H, Stein JL, et al : Advancing the understanding of autism disease mechanisms through genetics. *Nat Med* 2016 ; 22 : 345-361.
- 4) Courchesne E, Gazestani VH, Lewis NE : Prenatal Origins of ASD The When, What, and How of ASD Development. *Trends Neurosci* 2020 ; 43 : 326-342.
- 5) Usui N : Possible roles of deep cortical neurons

and oligodendrocytes in the neural basis of human sociality. *Anat Sci Int* 2023.

- 6) Satterstrom FK, Kosmicki JA, Wang J, et al : Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism. *Cell* 2020 ; 180 : 568-584. e523.
- 7) Estes ML, McAllister AK : Maternal immune activation implications for neuropsychiatric disorders. *Science* 2016 ; 353 : 772-777.
- 8) Lee BK, Magnusson C, Gardner RM, et al : Maternal hospitalization with infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun* 2015 ; 44 : 100-105.
- 9) Choi GB, Yim YS, Wong H, et al : The maternal interleukin-17a pathway in mice promotes autism-like phenotypes in offspring. *Science* 2016 ; 351 : 933-939.
- 10) Hornig M, Bresnahan MA, Che X, et al : Prenatal fever and autism risk. *Mol Psychiatry* 2018 ; 23 : 759-766.
- 11) Usui N, Iwata K, Miyachi T, et al : VLDL-specific increases of fatty acids in autism spectrum disorder correlate with social interaction. *EBioMedicine* 2020 ; 58 : 102917.
- 12) Usui N, Doi M, Berto S, et al : Copper deficiency impairs oligodendrocyte maturation and social behavior via mitophagy and mTOR suppression in ASD. *Sci Adv* 2026 ; 12 : eadz3398.
- 13) Phan BN, Bohlen JF, Davis BA, et al : A myelin-related transcriptomic profile is shared by Pitt-Hopkins syndrome models and human autism spectrum disorder. *Nat Neurosci* 2020 ; 23 : 375-385.
- 14) Kawamura A, Katayama Y, Nishiyama M, et al : Oligodendrocyte dysfunction due to Chd8 mutation gives rise to behavioral deficits in mice. *Hum Mol Genet* 2020 ; 29 : 1274-1291.
- 15) Usui N, Berto S, Konishi A, et al : Zbtb16 regulates social cognitive behaviors and neocortical development. *Transl Psychiatry* 2021 ; 11 : 242.
- 16) Hirai T, Usui N, Iwata K, et al : Increased plasma lipoprotein lipase activity in males with autism spectrum disorder. *Res Autism Spectr Disord* 2020 ; 77 : 101630.
- 17) Usui N, Co M, Harper M, Rieger MA, et al : Sumoylation of FOXP2 Regulates Motor Function and Vocal Communication Through Purkinje Cell Development. *Biol Psychiatry* 2017 ; 81 : 220-230.

- 18) Usui N, Araujo D, Kulkarni A, et al : Foxp1 regulation of neonatal vocalizations via cortical development. *Genes Dev* 2017 ; 31 : 2039-2055.
- 19) Escamilla CO, Filonova I, Walker AK, et al : Kctd13 deletion reduces synaptic transmission via increased RhoA. *Nature* 2017 ; 551 : 227-231.
- 20) Araujo DJ, Toriumi K, Escamilla CO, et al : Foxp1 in Forebrain Pyramidal Neurons Controls Gene Expression Required for Spatial Learning and Synaptic Plasticity. *J Neurosci* 2017 ; 37 : 10917-10931.
- 21) Berto S, Usui N, Konopka G, et al : ELAVL2-regulated transcriptional and splicing networks in human neurons link neurodevelopment and autism. *Hum Mol Genet* 2016 ; 25 : 2451-2464.
- 22) Usui N, Togawa S, Sumi T, et al : Si-Based Hydrogen-Producing Nanoagent Protects Fetuses From Miscarriage Caused by Mother-to-Child Transmission. *Front Med Technol* 2021 ; 3 : 665506.
- 23) Usui N, Matsumoto-Miyai K, Koyama Y, et al : Social Communication of Maternal Immune Activation-Affected Offspring Is Improved by Si-Based Hydrogen-Producing Agent. *Front Psychiatry* 2022 ; 13 : 872302.