

「自閉症者脳内セロトニン・トランスポーター発現異常の原因解明と診断応用」

Understanding the mechanism underlying abnormalities in serotonin transporter of the brain in autistic individuals, and the diagnostic application



片山 泰一

大阪大学大学院大阪大学・
金沢大学・浜松医科大学・千葉大学・
福井大学連合小児発達学研究科
分子生物遺伝学研究領域
教授，博士（医学）

1988 年京都薬科大学製薬化学科卒業。1990 年京都薬科大学大学院薬学研究科修了。田辺製薬研究員，大阪大学大学院医学系研究科助手，トロント大学博士研究員，2005 年浜松医科大学医学部准教授を経て，2009 年より現職。

KATAYAMA, Taiichi, PhD

Professor, Department of Child Development & Molecular Brain Science, United Graduate School of Child Development, Osaka University, Kanazawa University, Hamamatsu University School of Medicine, Chiba University, Fukui University

1988 Graduated from Kyoto Pharmaceutical University, 1990 Completed the Master course in pharmacognasy in Kyoto Pharmaceutical University, 1990 Researcher for pharmacology in Tanabe Seiyaku Co. Ltd., 2001 Research Associate in Osaka University Graduate School of Medicine, 2005 Associate Professor in Hamamatsu University School of Medicine, 2009 Professor, Osaka University (UGSCD).

■ 研究内容

自閉症は，他者とのコミュニケーションに困難を来す，相手の気持ちが読めない，限局した興味と行動の 3 主徴を特徴とする発達障害の一つである。現在，自閉症に対する医学的治療法はなく，“療育”が最も有効な“治療”と考えられているが，この“療育”は，早期に開始するほど効果が高いと言われている。したがって，自閉症を早期にかつ科学的に診断する方法が切望されている。我々は，自閉症者脳において Serotonin Transporter (SERT) 密度が低下しているという浜松チームの研究成果を踏まえ，脳における SERT 結合分子群を同定し，自閉症者脳における SERT 発現異常の原因解明と診断応用を目指している。これまでに，自閉症者脳における SERT 発現異常は，遺伝子レベル，蛋白質レベルのいずれにおいても，SERT の発現量とは関連性がないことを明らかにした。そこで，SERT 発現異常は，SERT 輸送に関わる分子の異常ではないかと考え，SERT 結合分子の網羅的解析を開始した。具体的には，in vivo crosslink 法により，時間

制限下にマウス脳を一時的に固定し，SERT 抗体によって免疫沈降を行い，得られた免疫沈降物より，SERT の膜移行に影響を及ぼす SERT 結合分子を探索している。また，得られた分子の機能解析を自閉症者サンプルと併用することによって，自閉症との関連性を検討し，自閉症の原因解明と早期診断応用につなげたい。

■ Research works

Autism is a neurodevelopmental disorder, clinically characterized by impairments in social interactions and communication, and repetitive and obsessive interests and behavior. There is currently no medical treatment for the core features of autism and “educational treatment” is the most effective treatment for autistic behavior. Educational treatment is known to be effective in autistic patients when administered at an early stage. Therefore, early and biological diagnosis of autism is required. However, the pathogenesis of autism is poorly understood. Based on the results of research from the Hamamatsu laboratory showing that serotonin transporter (SERT) binding is significantly lower throughout the brain in autistic individuals compared with controls. Using PET, we aimed to identify SERT-binding molecules in the brain to examine possible abnormalities of SERT binding in autistic individuals and the potential application of assessments of such abnormalities for diagnosing autism. We have shown that SERT expression in autistic brains is unchanged at the mRNA and protein levels. For this reason, abnormalities of SERT binding are thought to be due to disturbances of SERT-binding molecules involved in the transport of SERT to the membrane. Here, we screened for binding partners of SERT in mouse brain using the following approach: 1. time-controlled transcardiac perfusion cross-linking (in vivo cross-linking) in normal mice; 2. high stringency affinity pull-down of SERT protein complexes using an optimized SERT antibody; and 3. reduction of sample complexity and identification by LC-MS/MS. We focused on SERT-binding molecules involved in transport of SERT to the membrane. Moreover, we aimed to examine the relevance of these molecules to autism, as well as the potential application of analysis of these molecules for early diagnosis of autism.