

# 自閉スペクトラム症におけるメトフォルミンの先進的研究

山室和彦

奈良県立医科大学 健康管理センター・精神医学講座

## 【研究の背景】

これまで自閉症関連遺伝子を改変した自閉症モデル動物が作製され、精力的に調べられてきた。神経系以外でも表現型を有するが、高い確率で ASD を合併する遺伝子疾患として、結節性硬化症 (TSC) や神経線維腫症 1 型、PTEN 過誤腫症候群など mTOR シグナル経路の亢進が共通病態となる疾患が含まれる (Abrahams BS et al. 2008)。難治性てんかんに対するエベロリムス (mTOR 阻害剤) の RCT では日本の参加者に対するサブ解析において、エベロリムス投与群はプラセボ群と比較して、てんかん発作の減少と ASD 評価スコアの改善傾向が報告された (Mizuguchi M et al. 2019)。しかし、エベロリムスは抗がん剤であり ASD 患者に対して一般化することは倫理的問題からも困難であると考えられていた。そこで注目されるのが、エベロリムスと同様に mTOR シグナル経路に関わるメトフォルミンである。メトフォルミンは mTOR を直接抑制する AMPK を活性化することで、結果としてエベロリムスと同様に mTOR を抑制する。齧歯類の研究では、ASD モデルである FMR1 や BTBR マウスにおいて社会性を改善させることが報告されており (Wang L et al. 2018; Ganotis I et al. 2017)、fMRI では E/I バランスが増加し、メトフォルミンで低下することが報告されているが、BTBR マウスでは詳細な研究は存在しなかった。

## 【目 的】

自閉スペクトラム症 (ASD) は社会性相互交流の障害や、常同行動、興味の限局などを示す疾患であり、遺伝要因や環境要因、また双方の要因が交絡することで生じることが示されている。そのため、ASD の有効な治療法の開発が喫緊の課題であり、AMPK activator であるメトフォルミンが注目されている。ASD モデルである FMR1 において mTOR を抑制し、社会性が改善されることが報告されており、その臨床応用が期待されているため、本研究課題ではマウスとヒトの双方向性トランスレーション研究から ASD に対するメトフォルミンの作用機序の解明を目的としている。

## 【方 法】

BTBR マウスおよび C57BL/6 マウスを生後 21 日齢で離乳を行い、生後 21 日齢から 35 日齢に腹腔内にアルゼット浸透圧ポンプを挿入し、メトフォルミン (200mg/kg) を注入した。その後、生後 63 日齢から 70 日齢で、ホールセルパッチクランプ法および T 字水迷路試験、3chamber タスク、オープンフィールドといった行動試験を行った。

## 【結 果】

ASD モデルマウスである BTBR マウスは C57BL/6 マウスと比較して、T 字水迷路試験での逆転課題で有意に達成率が遅延し、社会性行動の低下がみられた。また、前頭前野深部層でのホールセルパッチクランプ法を用いた電気生理学的解析では excitatory/inhibitory (E/I) バランスの高値を明らかにした。さらに、メトフォルミンを使用することで、社会性行動に影響を及ぼさないが、T 字水迷路試験での逆転課題の達成率が改善することが分かった。同様に、前頭前野深部層でのホールセルパッチクランプ法においても、E/I バランスの高値が改善することを明らかにした。

## 【考 察】

メトホルミンはBTBR以外の他のASDモデルマウスにおいて前頭前野に関連した行動やその機能が改善されることが知られている(Ganotis I et al. 2017)。ASDは多様性のある疾患であり、さまざまなASDモデルにおいても汎化されることが重要である。今回、ASDモデルマウスであるBTBRマウスにおいてもメトホルミン投与によってASDに関連した行動の改善および前頭前野機能の改善がみられることが明らかになった。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

エベロリムスは抗ガン剤であり、有害事象を考慮するとASD症状改善のために臨床応用に至る可能性は限りなくゼロに近いといえる。そのなかで、メトホルミンはエベロリムスと同様にmTORシグナル経路に関与し、なおかつ糖尿病治療薬であるため有害事象も比較的少ない。そのため、将来的にはASDの中核症状の治療薬としての臨床応用が期待される。

## 【参考・引用文献】

Abrahams BS et al. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nat Rev Genet.* 2008 May;9(5):341-55.

Mizuguchi M et al. Everolimus for epilepsy and autism spectrum disorder in tuberous sclerosis complex: EXIST-3 substudy in Japan. *Brain Dev.* 2019 Jan;41(1):1-10.

Wang L et al. Metformin Administration During Early Postnatal Life Rescues Autistic-Like Behaviors in the BTBR T+ Itpr3tf/J Mouse Model of Autism. *Front Behav Neurosci.* 2018 Nov 29;12:290.

Gantois I et al. Metformin ameliorates core deficits in a mouse model of fragile X syndrome. *Nat Med.* 2017 Jun;23(6):674-677.