



2015年9月10日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

胎児期の脳神経細胞移動の異常が

精神神経症状を引き起こすメカニズムを解明

- 精神疾患や発達障害の病態解明と治療法開発に期待 -

脳が作られる胎児期には、脳の深部で膨大な数の神経細胞が産生され、それぞれ決まった場所へと移動します。ヒトの場合、神経細胞の移動過程に障害が起き、本来とは異なる場所に神経細胞が配置されてしまうと、その後にてんかんや知的能力障害に加え、様々な精神疾患や発達障害の症状を伴うことが報告されています。しかし、何故そのような症状が生じるのか、その理由は分かっていませんでした。

今回、慶應義塾大学医学部解剖学教室の仲嶋一範教授、石井一裕博士（元助教）、久保健一郎専任講師らは、マウスの脳が形成される際に神経細胞の移動が障害されて、本来とは異なる場所に神経細胞が配置されてしまうと、生まれて成熟期になっても障害部位から遠く離れた脳領域の活動に影響が及び、その結果として認知機能障害や行動異常が引き起こされることを解明しました。

本研究が、脳の形成過程の異常によって、精神疾患や発達障害の症状を引き起こす可能性を明らかにしたことで、精神疾患や発達障害の病態解明や治療法開発につながることを期待されます。

本研究成果は、2015年9月9日(米国東部時間)に米国神経科学雑誌「The Journal of Neuroscience」オンライン版及び冊子版に掲載されます。

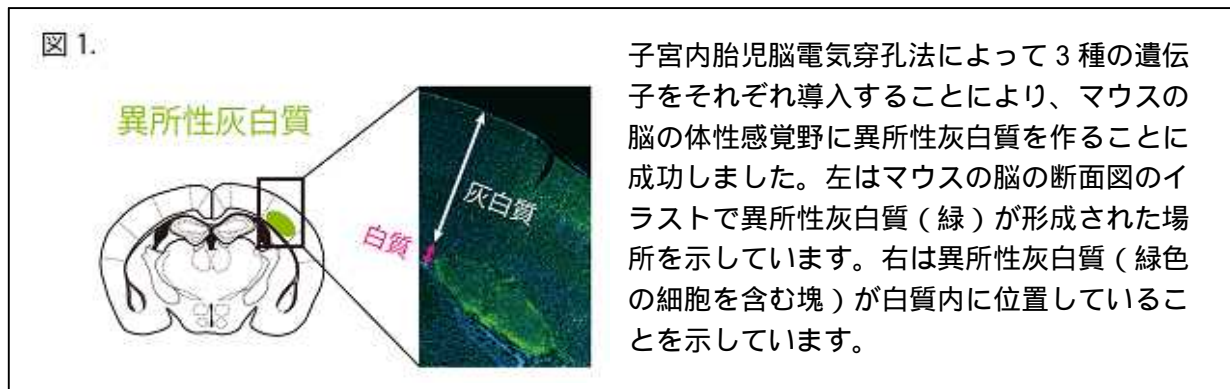
1. 研究の背景

脳が作られる胎児期には、脳の深部で膨大な数の神経細胞が生まれ、脳表面に向かって移動していきます。脳が正常に機能するためには、神経細胞が脳内の正しい場所に適切に配置されることが大変重要です。神経細胞が脳表面に移動する間に障害が起こると、本来の最終目的地より手前の移動途中（白質と呼ばれる場所）に神経細胞が配置されてしまうことがあり、それを異所性灰白質（注1）と呼びます。

異所性灰白質を持つヒトには、てんかんや知的能力障害が生じやすいことが知られていました。さらに最近では、統合失調症、うつ病といった精神疾患や、自閉症スペクトラム障害、注意欠如・多動症（ADHD）（注2）といった発達障害に見られる、様々な精神症状や認知機能の異常も生じることが報告され、注目されています。しかし、異所性灰白質と、精神疾患や発達障害の症状との間にどのような関連があるのかは分かっていません。つまり、症状を持つヒトに偶然異所性灰白質が生じたのか、それとも異所性灰白質がそれらの症状に何らかの影響を及ぼしているのかは、全く不明でした。異所性灰白質が生じた脳の領域の機能と、精神症状の間には関連を見出せない場合が多くあり、異所性灰白質と様々な症状とに直接の関係性は見出せていませんでした。

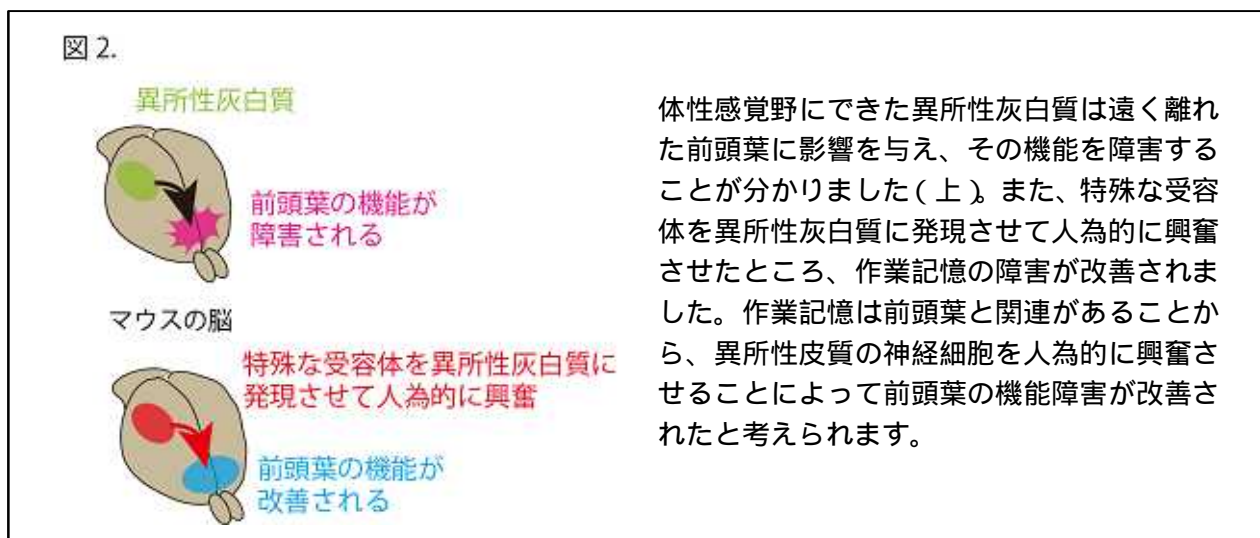
2. 研究の概要と成果

本研究チームは、異所性灰白質と精神疾患や発達障害の症状との間にどのような関連があるのかを明らかにするために、同チームが以前開発した子宮内胎児脳電気穿孔法(注3)という手法を用いて、3種類の異なる分子をマウスの脳にそれぞれ遺伝子導入し、異所性灰白質を人為的に作成しました。子宮内胎児脳電気穿孔法を用いて遺伝子導入を行えば、任意の特定の脳領域に異所性灰白質を作成することができるため、今回の研究では、体の触覚や痛覚などを感じる領域である体性感覚野に異所性灰白質を作成しました(図1)。



これらの3種類の方法で別々に作成したマウスの行動の特徴を行動実験により調べたところ、共通して異常を示すことを見出しました。その行動異常は、作業記憶(注4)の低下と競争的優位性(注5)の低下といった、高度な思考を司る脳の領域である前頭葉の機能の異常に起因すると考えられるものでした。前頭葉は、大脳の前方にあり、異所性灰白質が作られた脳の領域(体性感覚野)からは遠く離れた場所にあります。

実際に異所性灰白質を持つマウスの前頭葉において神経細胞が興奮する活動を測定したところ、前頭葉の神経細胞の活動に異常が生じていました。さらに、異所性灰白質に含まれる神経細胞に、遺伝子導入によって特殊な受容体を発現させ、人為的に神経細胞の活動を変化させることができるようにしました。このマウスを用いて行動実験を行ったところ、異所性灰白質に含まれる神経細胞の活動を人為的に活性化して興奮させると、低下した作業記憶が改善されました。作業記憶は前頭葉によって担われるため、確かに異所性灰白質に含まれる神経細胞の活動が前頭葉の機能に影響を与えることが明らかになりました(図2)。



以上の結果から、異所性灰白質は神経の伝達を介して、これまで想定されていなかった離れた脳領域の神経活動に影響を与え、行動の異常を引き起こすことが分かりました。

3. 研究意義・今後の展開

今後の研究では、移動の障害によって本来とは異なる場所に配置されてしまった神経細胞が、脳の離れた部位とどのように異常な神経のネットワークを形成するのかを解明することが重要と考えられます。実際に、一部の統合失調症や自閉症スペクトラム障害の患者の脳では、白質内の神経細胞が異常に増加していることが報告されています。これらの疾患でも、今回の研究で明らかになったような、白質内の異所性灰白質が遠く離れた脳領域の機能を障害する仕組みと似たメカニズムが、脳機能の障害に関係している可能性も考えられます。そのため、本研究はこれらの疾患のメカニズムの解明につながる可能性が期待されます。さらには、今回作成した動物モデルを用いることや、本研究で用いた脳機能を正常化する手法をヒントとして用いることで、現在は限られた治療法しかない精神神経疾患の新たな治療法開発が期待されます。

4. 特記事項

本研究は、MEXT/JSPS 科研費（22111004、15H02355、15H01293）、文部科学省科学技術試験研究委託事業 脳科学研究戦略推進プログラムなどの助成により行われました。

5. 論文について

タイトル（和訳）：“Neuronal heterotopias affect the activities of distant brain areas and lead to behavioral deficits.”

（異所性灰白質は脳の離れた領域の神経活動に影響を与え行動異常を引き起こす）

著者名：石井一裕、久保健一郎、遠藤俊裕、吉田慶太郎、ベナー聖子、伊藤亨子、相澤秀紀、荒巻道彦、山中章弘、田中光一、高田則雄、田中謙二、三村將、遠山千春、掛山正心、仲嶋一範

（石井一裕と久保健一郎は共同筆頭著者）

掲載誌：「The Journal of Neuroscience」オンライン版及び冊子版

【用語解説】

（注1）異所性灰白質

灰白質とは、脳の神経細胞が集まった場所のことで、大脳皮質では本来は脳の表面近くにありますが。一方、神経細胞同士をつなぐ電気ケーブルのような役割を持つ軸索が集まった場所を白質と呼び、脳の深部にあります。神経細胞の移動に異常が生じると、脳の表層側まで到達できなかった神経細胞が深部の白質の中に塊を作ります。このように、本来、脳の表面近く（灰白質）に配置されるはずの神経細胞が、多くは移動の障害により途中で止まってしまい、深部にある軸索が通る領域（白質）に細胞の塊が形成された状態を異所性灰白質と呼びます。先天性の脳の形成異常の一種です。

（注2）自閉症スペクトラム障害、注意欠如・多動症（ADHD）

自閉症スペクトラム障害と注意欠如・多動症（ADHD）は、いずれも小児期に生じる発達障害の一種です。自閉症スペクトラム障害は、社会的コミュニケーションの障害と柔軟性に乏しい反復的な行動が特徴です。これまでの（小児）自閉症、自閉性障害、アスペルガー障害、広汎性発達障害等の障害を包括するものとして精神疾患の診断・統計マニュアル（DSM-5）で提唱された呼称・概念です。注意欠如・多動症（ADHD）は注意や忍耐の欠如（不注意）と落ち着きのなさ（多動性・衝動性）が特徴で、多動性障害、注意欠陥・多動性障害、注意欠如・多動性障害とも呼ばれることがあります。

（注3）子宮内胎児脳電気穿孔法

本研究チームにおいて開発した、生体内遺伝子導入技術です（Tabata and Nakajima. *Neuroscience*, 103, 865-872（2001））。妊娠マウスを麻酔した後に、子宮の壁越しに胎児の脳に任意の遺伝子を任意の場所と時期に導入することができます。本研究では、マウスの脳の体性感覚野や前頭葉に選択的に遺伝子導入することで、局所的に異所性灰白質を作製したり、細胞とその軸索線維を光らせたりすることに成功しました。

(注4) 作業記憶

情報を一時的に保ちながら操作するための機能。例えば、電話をかける前に電話番号を憶えるなどの一時的に憶えておく機能です。主に前頭葉の中の前頭前野が関係していると言われています。本研究チームは、異所性灰白質を持つマウスで作業記憶が低下していることを見出しました。

(注5) 競争的優位性

水飲み場を少なくした状態でマウスを集団飼育し、水を飲むための競争が起こりやすい状況下においては、あるマウスが他のマウスよりも優先して水を飲むという行動が起きます。これを競争的優位性と呼びます。私たちは異所性灰白質を持つマウスと持たないマウスをこのような環境下に一緒に入れると、異所性灰白質を持つマウスの方が持たないマウスに比べ競争的優位性が低下することを明らかにしました。

ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 解剖学教室
仲嶋 一範(なかじま かずのり) 教授
TEL : 03-5363-3743 FAX : 03-5379-1977
Email : kazunori@keio.jp
<http://plaza.umin.ac.jp/Nakajima/>

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課:吉岡、三船
〒160-8582 東京都新宿区信濃町3 5
TEL 03-5363-3611 FAX 03-5363-3612
E-mail: med-koho@adst.keio.ac.jp
<http://www.med.keio.ac.jp/>