

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名:ニューロン新生の分子基盤と精神機能への影響の解明

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名

研究代表者 大隅 典子(東北大学大学院医学系研究科 教授)

主たる共同研究者

井ノ口 馨(富山大学大学院医学薬学研究部 医学部 教授)

吉川 武男((独)理化学研究所 脳科学総合研究センター チームリーダー)

真鍋 俊也(東京大学 医科学研究所 教授)

3. 研究実施概要

脳を構成するニューロンやグリアは、脳室帯に存在する未分化な神経幹細胞が増殖・分化することにより産生される。このようなニューロン新生は胎生期に爆発的に起きるが、生後脳においても側脳室上衣下層(SVZ)および海馬歯状回顆粒細胞下層(SGZ)などの特定の部位で生じていることが近年明らかになってきた。さらに、ニューロン新生は過ストレス状態において低下し、逆に適度な刺激のある環境において増加することや、新たに産み出されたニューロンが実際に神経ネットワークに組み込まれて機能することが報告されている。しかしながら、認知、記憶等の脳の高次機能への影響はまだ不明な点が多い。一方、統合失調症、自閉症、気分障害などの精神疾患は、社会的に大きな問題とされているが、モデル動物を用いた研究システムの確立が立ち遅れている。

そこで本研究では、遺伝子レベルの研究に最適な齧歯類をモデル動物として用い、ヒト遺伝学から得られる知見と併せることにより、胎生後期から成体に至る発生・発達過程におけるニューロン新生および精神疾患的症状に影響を与える遺伝的因子、環境因子を明らかにすることを目指して行われた。

具体的なテーマとしては、1) 遺伝学および分子生物学的アプローチによるニューロン新生の分子機構の解析、2) ニューロン新生因子と精神疾患の関連解析、3) ニューロン新生と神経機能の関わりについての解析を中心に研究を展開した。これまでに得られた主要な成果は以下のようにまとめられる。

- ① 神経発生の鍵因子 **Pax6** はニューロン新生に必須である(大隅グループ)
神経発生のさまざまな局面で重要な働きをする **Pax6** が、生後の海馬ニューロン新生においても神経幹細胞の増殖と分化を制御することについて、**Pax6** 変異ラットの解析から明らかにした。
- ② **Pax6** の下流因子 **Fabp7** は神経幹細胞の増殖維持に必須である(大隅グループ)
マイクロレイ解析により、ラット胚において **Pax6** の下流因子として見出した脂肪酸結合タンパク質 **Fabp7** は、胎生期神経幹細胞の増殖維持に必須であることを見出した。
- ③ **Fabp7** は海馬ニューロン新生を制御し、統合失調症の発症に関わる可能性がある(大隅・吉川グループ)
ノックアウトマウスの解析により、**Fabp7** が海馬ニューロン新生において神経幹細胞の増殖維持に必須であることを見出すとともに、ヒト遺伝学的解析から **Fabp7** が統合失調症のリスク因子であることを明らかにした。
- ④ **Pax6** の変異はグリア細胞の腫瘍形成に関係する可能性がある(大隅グループ)
マウス成体脳において **Pax6** は神経幹細胞や一部のニューロンだけでなく、脳に大量に存在するグリア系細胞、アストロサイトにおいて発現していることを見出した。**Pax6** が神経幹細胞の場合とは逆に、アストロサイトの成熟を亢進させる働きがあり、**Pax6** の働きが失われることにより、神経膠腫の発症につながる可能性があることを明らかにした。
- ⑤ アラキドン酸はラット海馬ニューロン新生を促進し、精神疾患様行動異常を改善する。(大隅グループ)
野生型仔ラットにアラキドン酸(ARA)やドコサヘキサエン酸(DHA)含有餌を4週間にわたり投与したところ、ARAによって海馬ニューロン新生が向上した。また、野生型仔ラットに細胞増殖低下薬を投与しニューロン新

生を低下させると、成体になってからプレパルス抑制 (PPI) が低下した。さらに、*Pax6* 変異ラットにおける PPI の低下を ARA 投与により部分的に回復させることができた。

- ⑥ ニューロン新生の低下は注意欠陥多動性障害 (PTSD) の発症に関係する可能性がある。
(井ノログループ)

遺伝学的ならびに X 線照射により海馬ニューロン新生を低下させたマウスを用い、ニューロン新生の低下により恐怖記憶の海馬依存的な時間が延長すること、すなわちニューロン新生が低下すると恐怖の記憶が消去しにくいことを見出した。

- ⑦ *Pax6* は自閉症発症に関係する可能性がある。(大隅・吉川グループ)

自閉症患者サンプルの遺伝子解析から、新たに *Pax6* 遺伝子に有意な関係のある SNP (一塩基変異多型) を同定した。

4. 事後評価結果

4-1. 研究の達成状況及び得られた研究成果(論文・口頭発表等の外部発表、特許の取得状況等を含む)

本研究では、*Pax6* を基軸にニューロン新生の制御機構の解明を進め、*Pax6* が生後の海馬のニューロン新生に必須であること、その下流因子である *Fabp7* の発現を制御していること、*Fabp7* が胎仔期神経幹細胞の増殖維持に必須であること、さらに、*Pax6* の下流因子である *ephrin-A5* が神経幹細胞の増殖・分化および脳内微細血管機能の調節に関わることを見だし、ニューロン新生の分子基盤を明らかにしたことは大きな成果である。

統合失調症では、周囲の不必要な雑音などを意識に上らないようにシャットアウトする感覚フィルター機能が弱まることが知られており、この感覚フィルター機能は、驚愕音への反応を弱めるプレパルス抑制 (PPI) という生理学的な検査で評価することができる。本研究で、*Fabp7* が PPI に関与する遺伝子であること、ニューロン新生が低下すると PPI が低下すること、さらに、不飽和脂肪酸がニューロン新生を促進し、精神疾患様行動を改善させることを発見し、「不飽和脂肪酸・ニューロン新生・統合失調症」の関連を示した。

加えて、統合失調症の研究に有用と考えられる発症脆弱性動物モデルを作成し、ニューロン新生の低下は海馬依存的な恐怖記憶の消去を延長するという画期的な発見をした。

本研究では、研究代表者のリーダーシップのもと、各グループが有機的に連携し、研究計画に沿ってニューロン新生の制御機構の解明を進め、ニューロン新生の意義を明らかにし、研究代表者らが当初提唱した「ニューロン新生の低下が精神疾患発症の脆弱性に関わる」という仮説を支持する成果を得たことは高く評価できる。

これらの研究成果は、原著論文(国内 0 件、国際 109 件)、招待講演(国内 102 件、国際 44 件)、口頭発表(国内 47 件、国際 12 件)、ポスター発表(国内 118 件、国際 99 件)で公表された。論文発表は、*Cell* をはじめ定評のある学術雑誌に著実に発表しており評価できる。特に共同研究者の井ノログループの発表は高く評価できる。特許出願(国内 3 件、海外 5 件)も積極的に行った。また、本研究成果はマスメディア(新聞・テレビ)で広く紹介された。(115 件)

4-2. 研究成果の科学技術や社会へのインパクト、戦略目標への貢献

Pax6 およびその下流にある *Fabp7*, *ephrin-A5* などのニューロン新生における機能について、新規性の高い発見を積み重ねており高く評価できる。また、ニューロン新生の分子機構解明の進展に伴い、当初想定していなかった新たな展開が見られ「不飽和脂肪酸・ニューロン新生・統合失調症」との関連性を示唆したことは、将来、統合失調症の病因解明および予防に貢献することが期待される。

また、これまで栄養学的に不飽和脂肪酸が脳の発達に重要であることは知られていたが、そのメカニズムは不明である。本成果は、このような栄養学的知見に分子・細胞レベルからひとつの示唆を与えるもので、脳の発生・発達における遺伝的プログラムと栄養という環境因子の相互作用の解明に貢献することが期待される。

マウスで発症脆弱性動物モデルを作成し、そのマウスを用いて、ニューロン新生の促進

により、恐怖記憶の海馬依存的な期間が短くなることを明らかにしたことは、ニューロン新生の意義について大きなインパクトを与える発見である。

本成果は、将来、統合失調症の病因解明および予防をはじめ、脳の健やかな発達に必要な遺伝的・環境的因子の解明に貢献することが期待され、領域の戦略目標達成に大きく貢献するものである。

4-3. 総合的評価

当初の研究計画に沿って、各共同研究者が有機的に連携し、ニューロン新生の分子機構を次々に明らかにし、さらに、当初計画時に想定されていなかった「不飽和脂肪酸・ニューロン新生・統合失調症」の関連性を示唆したことは高く評価できる。

今後、多様な行動テストバッテリーを用いて、これまでに得られた知見をさらに発展させることで、将来、統合失調症の病因解明、精神疾患の予防に貢献することが期待される。

一方、不飽和脂肪酸がニューロン新生を向上させようという点に関し、基礎的知見としては興味深いが、ヒトへの適応などについては、慎重に行うことが望まれる。

研究代表者は、研究活動を広く市民に伝える目的で、ニュースター「Brain & Mind」を年2回刊行した。本冊子は市民向けに分かり易く編集されており、領域主催の公開シンポジウムなどで多数の市民に配布した。このような活動は「研究成果を育児や教育の現場をはじめとする様々な場に提供することを目指す」とする領域の戦略目標に貢献するもので高く評価できる。

以上