

神経発達障害の病態メカニズム解明

藤田 幸

島根大学 医学部医学科 解剖学講座（発生生物学）

【研究の背景】

多様な脳の機能は、神経回路によって営まれている。さまざまな原因により神経回路がダメージを受け、脳機能の低下を引き起こす。神経回路構築の過程には、いくつかのステップがある。神経幹細胞から神経細胞への分化、標的細胞へ向けた軸索の伸長、シナプス形成、過剰な軸索やシナプスの除去を経て、精密な神経回路が構築される。この過程では、それぞれのステップの進行とともに複数の遺伝子の発現が変動する。複数の遺伝子発現を制御するメカニズムの一つとして、エピジェネティックな制御機構が知られている。

【目 的】

本研究では、神経回路形成の過程で、複数の遺伝子発現を制御するメカニズムを明らかにすることを目的とした。また、分子メカニズムの破綻が、どのようにして疾患の原因となる神経変性やシナプス障害を引き起こすのか、解明することを目指した。

【方 法】

1) 神経前駆細胞を経た神経細胞への分化と回路形成

ヒト iPS 細胞から神経前駆細胞を経て、神経細胞へ分化後、シナプス形成の過程について、各種マーカー (Nestin、MAP2) 抗体を用いた免疫染色により評価する。

2) 回路形成過程における染色体接着因子の機能

申請者はこれまでに、神経幹細胞から神経細胞への分化の過程で、染色体接着因子の発現が変動することを見出した。そこで本研究項目では、染色体接着因子の発現を阻害した場合、神経回路形成過程が障害されるか、検証する。

【結 果】

1) 神経前駆細胞を経た神経細胞への分化と回路形成

申請者はヒト iPS 細胞から Embryonic Body を作成、resuspend した後に神経前駆細胞の分散培養を行なった。細胞免疫染色により、Nestin 陽性細胞が確認された後、神経細胞への分化誘導を行なった。その結果、MAP2 陽性細胞が神経回路を形成することが確認された。

2) 回路形成過程における染色体接着因子の機能

上記 1) のヒト細胞培養系を用いて、染色体接着因子の発現を阻害し、神経幹細胞への分化効率を検証した。その結果、染色体接着因子の発現を抑制した場合、神経細胞への分化効率が阻害されることを見出した。

【考 察】

マウスにおいて、当該染色体接着因子の機能が低下すると、神経回路の構築に必須の構造であるシナプスや樹状突起に障害がもたらされる。近年の一細胞レベルでの解析から、マウスとヒトの遺伝子発現状態がかなり異なる部分が明らかになりつつある。一方で、今回の研究から、マウスに限らずヒトの細胞においても神経回路構築過程での染色体接着因子の重要性が明らかになった。今後、Loss of Function を含む実験により、メカニズムの詳細を明らかにしたい。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

自閉スペクトラム症 (ASD) や注意欠如・多動症 (ADHD) などの神経発達症群では、神経系の発達の障害が見つかっているが、それらの病態メカニズムの全貌については、未だ解明されていない点が多く残されている。本研究から、多様な分子が神経回路形成を制御するメカニズムの一つとして染色体接着因子の重要性が示唆された。この知見は、染色体構造の破綻と疾患発症メカニズムの関連の解明に貢献し、新たな病態仮説や治療法戦略への展望が期待される。

【参考・引用文献】

Fukuda, M., Fujita, Y., Hino, Y., Nakao, M., Shirahige, K., and Yamashita, T. (2024) Inhibition of HDAC8 reduces the proliferation of adult neural stem cells in the subventricular zone. *Int J Mol Sci.* 25(5): 2540.

Fujita, Y., Masuda, K., Bando, M., Nakato, R., Katou, Y., Tanaka, T., Nakayama, M., Takao, K., Miyakawa, T., Tanaka, T., Ago, Y., Hashimoto, H., Shirahige, K., and Yamashita, T. (2017) Decreased cohesin in the brain leads to defective synapse development and anxiety-related behavior. *J Exp Med.* 214(5):1431-1452.