

令和 5年 12月 1日

報道機関 各位

妊娠期の環境要因が子どもの脳発達に与える影響
—母体へのグルホシネート曝露によるシナプス形成異常の発見—

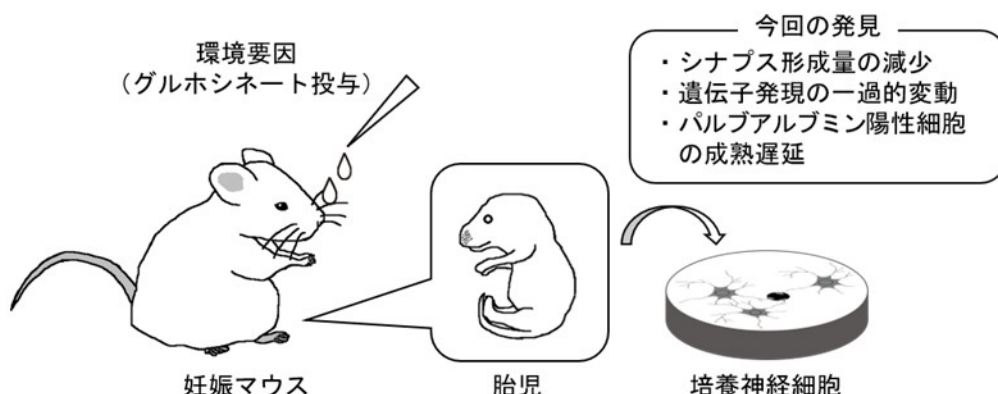
■ ポイント

- ・妊娠期の雌マウスに農薬グルホシネート^{*1}を投与することで、その胎児の培養神経細胞でシナプス^{*2}形成量が減少することを発見しました。
- ・培養中の神経細胞にグルホシネートを直接作用させた場合、シナプス形成量は変化しないことを発見しました。
- ・培養神経細胞の遺伝子発現解析と仔マウスの脳内での抑制性ニューロン^{*3}の1種であるパルプアルブミン陽性細胞の経時的な細胞数の解析を通して、妊娠母体へのグルホシネート曝露がその仔マウスの神経細胞の発達をわずかに遅延させることを見出しました。

■ 概要

富山大学医薬系技術部 基礎医学部門 細胞機能分野 分子神経科学講座の和泉宏謙と学術研究部医学系 分子神経科学講座 吉田知之准教授らの研究グループは、マウスを用いた動物実験を通して、妊娠母体へ農薬（グルホシネート）を投与することで、その仔マウスの神経細胞でシナプスの形成量が減少することを発見しました。近年、妊娠期の母親が晒される環境要因（感染症、栄養環境、環境化学物質への曝露など）が子どもの神経発達障害^{*4}のリスクを高めることが示唆されてきましたが、そのメカニズムについてはよくわかっていませんでした。今回の知見は、妊娠期における環境要因への曝露が神経発達障害を導く病態発症メカニズムの1つとしてシナプスの形成異常が存在することを提案するもので、神経発達障害の新たな創薬・治療戦略の基盤構築に寄与するものと期待されます。

本研究成果は、「Frontiers in Molecular Neuroscience（掲載誌）」に
2023年11月30日（木）（GMT グリニッジ標準時間）に掲載されました。



■研究の背景

神経発達障害（自閉スペクトラム症や注意欠陥多動性障害など）の病因の1つとして、妊娠期の母体が曝露される様々な環境要因が考えられています。農薬をはじめとした環境化学物質もその1つと考えられており、数多くの研究によって、細胞レベルの応答変化と個体レベルでの行動変化に関するデータが蓄積されてきました。しかしながら、妊娠期の農薬曝露と生まれてきた子どもの行動異常を結び付ける病態発症メカニズムについてはあまりよくわかっていませんでした。

■研究の内容・成果

シナプスは、神経細胞同士が連絡を取るための接点であり、神経ネットワークの構築や神経情報伝達の要となる構造です。研究グループは、このシナプスに注目し、妊娠期の雌マウスに対してグルホシネートを投与し、その胎児の培養神経細胞を用いてシナプス形成の解析を行ったところ、グルホシネートを投与していない場合と比べてシナプス形成量が減少することを発見しました（図1）。また、この実験の再現性を確認したところ、腹毎（妊娠マウス毎）でその減少の割合が異なることが判りました。一方で、培養中の神経細胞にグルホシネートを直接作用させてもシナプスの形成量はほとんど変化しませんでした。

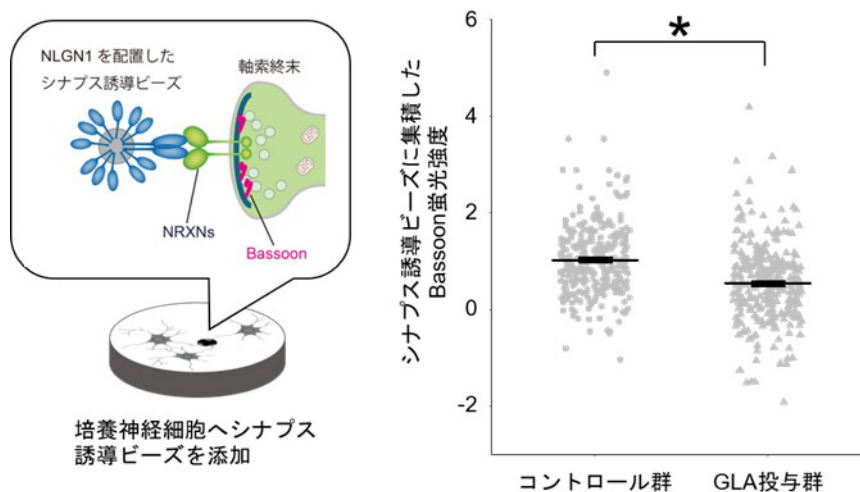


図1：シナプス誘導ビーズを用いたシナプス形成量の比較解析

- (左) NLGN1 を配置したシナプス誘導ビーズを培養神経細胞に添加し、ビーズ上に形成された軸索終末（シナプス前終末）をそのマーカータンパク質である Bassoon の蛍光染色で定量した。
- (右) 母体にグルホシネート（GLA）を投与した胎仔由来の培養神経細胞では、シナプス誘導ビーズ上に集積した Bassoon の蛍光強度がコントロール群と比べて約半分に減少していた。

続いて、母体を介してグルホシネート投与を受けた胎児の培養神経細胞について、その発達段階に沿って遺伝子発現解析^{*5}を行ったところ、培養10日目にてシナプスや神経発達に関連した遺伝子群の発現が一過的に変動することが判りました(図2左)。また、母体を介してグルホシネート投与を受けた胎児の脳で抑制性ニューロンの1種であるパルブアルブミン陽性細胞の数を調べたところ、生後14日目にその数が一過的に減少していました(図2右)。

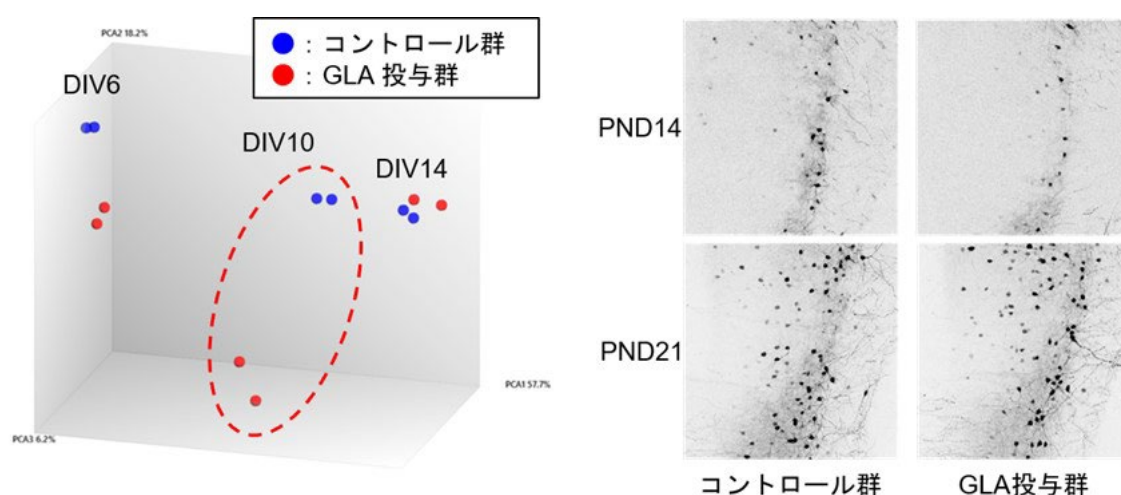


図2：培養神経細胞の遺伝子発現解析とマウス脳切片の解析

- (左) 培養10日目(DIV10)でコントロール群とGLA投与群は異なる遺伝子発現プロファイルを示したが(赤点線)、培養14日目(DIV14)では類似したプロファイルを示した。
- (右) マウス前頭前皮質でのパルブアルブミン陽性細胞数を調べた結果、コントロール群と比べて、GLA群は生後14日目(PND14)で少なかったが、生後21日目(PND21)では差がなくなっていた。

以上から、妊娠期におけるグルホシネート曝露は、母体環境に変化を与えることで母体内の胎児に対して間接的な作用が生じ、結果としてシナプス形成量が減少すると考えられます。また、引き起こされる神経発達のわずかな遅延(異常)は成長とともにその差が見えなくなることが考えられます。

■今後の展開

本研究によって妊娠期のグルホシネート曝露が神経細胞のシナプス形成に影響を及ぼすことが判りました。最近、妊娠期のウイルス感染や高血圧症と子どもの神経発達障害の因果関係が考えられていますが、これらには共通の病態発症メカニズムが存在する可能性があります。今後、シナプス形成の調節機能を破綻させる分子メカニズムの解析をさらに進め、鍵となる母子間メディエーター^{*6}を明らかにすることで、新しい予防・治療法の開発に役立つ

つことが期待されます。一方、今回のマウスを用いた動物実験から得られた結果をそのまま私たちの実生活に当てはめて考えることができるか否かは現時点ではわかりません。マウスとヒトとの動物種差がどのように構成されているかを理解し、ヒトで直接得られない環境要因の影響を動物実験のデータから推定するためのシステム作りが重要であると考えられます。

【用語解説】

※1) グルホシネート

グルタミン合成酵素を阻害することで除草効果を発揮すると考えられている農薬。

※2) シナプス

神経細胞の軸索終末と樹状突起の間で形成される接着構造で、神経細胞間の信号伝達を担う。神経伝達物質を放出するシナプス前終末と受容するシナプス後終末より構成されている。

※3) 抑制性ニューロン

脳内での神経ネットワークが興奮しすぎないように制御する神経細胞のこと。抑制性ニューロンには幾つかの種類が存在し、パルブアルブミンを発現する細胞はその1種で、ニューロンの発達の指標とされている。パルブアルブミンのほかに、ソマトスタチンや血管作動性腸管ペプチドを発現する細胞などが存在する。

※4) 神経発達障害

脳の働きに偏りがあることで、物事の捉え方や行動パターンなどに違いが生じ、日常生活に困難が生じている状態のこと。

※5) 遺伝子発現解析

複数のサンプル間で数万種類の遺伝子の発現量を同時にプロファイリングする方法。

※6) 母子間メディアーター

妊娠期の母親から胎児へ、あるいは胎児から母親へ運ばれて機能する物質。

【論文詳細】

論文名：

Developmental synapse pathology triggered by maternal exposure to the herbicide glufosinate ammonium

著者：

Hironori Izumi, Maina Demura, Ayako Imai, Ryohei Ogawa, Mamoru Fukuchi, Taisaku Okubo, Toshihide Tabata, Hisashi Mori, Tomoyuki Yoshida*

掲載誌：

Frontiers in Molecular Neuroscience

URL：

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnmol.2023.1298238/full>

DOI：

10.3389/fnmol.2023.1298238

【本発表資料のお問い合わせ先】

富山大学学術研究部医学系 分子神経科学講座

准教授 吉田 知之

TEL : 076-434-7231 Email : toyoshid@med.u-toyama.ac.jp

富山大学医薬系技術部 基礎医学部門 細胞機能分野 分子神経科学講座

技術専門職員 和泉 宏謙

TEL : 076-434-7231 Email : izuchan@med.u-toyama.ac.jp