

低栄養暴露直後の神経幹細胞の遺伝発現変化と生後の行動異常

著者	日野 広大, 金子 隼也, 木村 智子, 高野 淳, 醍醐 弥太郎, 小島 秀人, 島田 ひろき, 石垣 靖人, 八田 稔久, 竹内 成子, 遠山 育夫, 山田 尚人, 宇田川 潤, 原澤 俊也, 河野 匡暁
雑誌名	DOHaD研究
巻	4
号	1
ページ	78-78
発行年	2015
URL	http://hdl.handle.net/10271/2952

低栄養暴露直後の神経幹細胞の遺伝発現変化と生後の行動異常

日野広大 1、金子隼也 1、木村智子 1、原澤俊也 1、河野匡暁 1、高野淳 2、醍醐弥太郎 2、
小島秀人 3、島田ひろき 4、石垣靖人 5、八田稔久 4、竹内成子 6、遠山育夫 6、山田尚人 7、
宇田川潤 1

1. 滋賀医大解剖学講座、2. 滋賀医大臨床腫瘍学講座、3. 滋賀医大再生・修復医学講座、4. 金沢医大解剖学講座、5. 金沢医大総合医学研究所、6. 滋賀医大分子神経科学研究センター、7. 滋賀医大精神医学講座

【背景・目的】

これまでの疫学調査および動物実験により、妊娠母体の低栄養は生後の統合失調症などの精神疾患や、発達障害の発症と関連していることが示されてきた。我々は、ラット胚の神経管閉鎖前の妊娠初期において、母獣を低栄養状態にすることより、仔が生後に異常行動を呈することを見出した。低栄養による神経幹細胞のエピゲノムの変化をとおして、生後の脳機能に変化が生じている可能性が考えられたため、低栄養ラット胚前脳の神経胚における遺伝子発現解析を行った。

【材料・方法】

妊娠 5.5 日から 10.5 日まで、実験群の母獣では対照群の 40%量の餌 (AIN-93G) を与えた。

1. 行動解析

生後 8 週にオープンフィールド試験を行った。

2. 栄養制限直後の神経胚における遺伝子発現変化

胎生 10.5 日齢胚の前脳組織をレーザーマイクロダイセクションにより採取し、RNA アレイを行った。

【結果】

1. 成獣の行動試験

オープンフィールド試験では低栄養群において中心区画での移動距離 ($P = 0.016$)、および中心区画と辺縁区画との間の crossing ($P = 0.03$) が対照群と比較して有意に増加していた。また、中心区画滞在時間も長くなる傾向が認められた ($P = 0.057$)。

2. ラット神経胚の RNA アレイ解析

神経発生に関わる *Atf5* や *GnRH* などの遺伝子、統合失調症に関連する *Apoe* 遺伝子や *Ptpn21* 遺伝子、炎症関連遺伝子である *IL2rg* や *Aebp1* の発現変化が認められた。また、GH やレプチンのシグナリングに関わる *Leprot* の発現も増加していた。

【結論】

栄養制限をかけた胎生 5.5 日から 10.5 日は胞胚の着床直前から神経管閉鎖前の時期であり、ヒトでは妊娠約 6 日から第 4 週に相当する。内部細胞塊から神経胚を形成していく過程における低栄養暴露が、神経発生に関わる遺伝子のみならず、*Apoe* など統合失調症に関連する遺伝子の発現異常を引き起こすことが明らかとなった。したがって、神経幹細胞の性質変化がニューロンやグリアに受け継がれ、仔に行動異常を引き起こした可能性が考えられた。現在、胎生期に低栄養暴露した成獣の脳を用いて前頭皮質など行動異常に関連する部位の遺伝子発現解析および免疫組織学的を行い、神経幹細胞の変化と行動異常との関連を調べている。