

母子関連に關与する液性シグナルとGABA - CI - ホメオスタシスに基づく脳発達障害モデル

著者	福田 敦夫
雑誌名	DOHaD研究
巻	5
号	1
ページ	24-24
発行年	2016
URL	http://hdl.handle.net/10271/3088

母仔相関に關与する液性シグナルと GABA-Cl-ホメオスタシスに基づく脳発達障害モデル
浜松医科大学医学部 神経生理学講座 福田敦夫

神経発生・移動・シナプス形成を経て脳が発達する過程での環境的外乱により、発達の障害が生じうる。事実、脳の発達障害が基盤にある精神神経疾患では胎児期のリスクが大きい。我々は母体から胎児への経胎盤的な液性シグナルに着目し、脳発達にいかなる影響をもたらすのか、動物モデルで研究をしている。特に、成体脳と最も異なる GABA の作用とそれを規定する Cl-ホメオスタシスの関与に注目している。

GABA 合成酵素 GAD67 の異常や妊娠中のストレスは精神神経疾患のリスクとして知られ、parvalbumin (PV) 陽性 GABA 細胞の異常も多く報告されている。母体ストレスを受けた GAD67 ヘテロマウス胎仔脳では、グルココルチコイド受容体を発現する GABA 前駆細胞の発生が減少し、成長後も PV 陽性 GABA 細胞が減少しており、社会行動性も異常を示した。すなわち、GAD67 ヘテロ欠損と母体ストレスの交互作用が、組織学的・行動学的疾患フェノタイプを誘発した。

HPA axis を構成しストレス応答の中心を担う視床下部室傍核の CRH 神経細胞体は GABA 入力により抑制される。しかし最近我々は、CRH 神経終末では細胞内 Cl⁻濃度が高く、GABA が興奮性に作用するため、弓状核から正中隆起への GABA 入力による CRH 分泌促進という、新たな機構を発見した。この系は拘束ストレスでは動かず、低栄養環境における CRH 分泌に關与する可能性が妊娠マウスで示唆された。近年わが国では、妊婦低栄養による低出生体重が精神神経疾患のリスクとして問題視されているが、その機序はわかっていない。母体栄養制限した GAD67 ヘテロマウス胎仔で HPA axis の過剰反応が示唆され、CRH 神経細胞体への GABA 抑制に比べ、CRH 神経終末への GABA 興奮が未発達である可能性が示唆された。

胎児はタウリンを合成できないが、羊水や臍帯血のタウリン濃度は母体血より高く、特に脳に豊富に存在する。我々は、母体から経胎盤的に胎仔に移行して神経細胞内に取り込まれたタウリンがリン酸化酵素 SPAK/OSR1 を活性化し、Cl⁻トランスポーター機能を調節して、胎仔特有の Cl⁻ホメオスタシスを維持することを見出した。OSR1 は統合失調症患者の脳での異常も報告されている。また、母体からのタウリン供給が低下すると、胎仔脳で GABA_A 受容体活性が低下し、大脳皮質神経細胞の発生や移動の時系列が変化して、生後の行動も変化した。

以上、母体由来のグルココルチコイド、栄養素やタウリンと GABA-Cl-ホメオスタシスの相互作用への攪乱は精神神経疾患病態のモデルとなりうるかについて議論したい。