筑波大学
University of Tsukuba

平成 28 年 5 月 20 日

報道関係者各位

国立大学法人　筑波大学

脳の発達におけるダイオキシン受容体の役割を解明

研究成果のポイント

1. ダイオキシン受容体を過剰に活性化しているマウスで、神経細胞の成長阻害が引き起こされることを発見しました。
2. 生理的役割が不明であったダイオキシン受容体が、毒性のみならず、脳の正常な発生・発達にも関わることを示唆する知見を得ました。
3. ダイオキシンへの胎児期ばく露によっておとなになって観察される高次脳機能異常に、発達期の脳における神経細胞の成長阻害が関係している可能性が判明しました。

国立大学法人筑波大学医学医療系の遠山千春客員教授・木村栄輝研究員らの研究グループは、ダイオキシン受容体AhRを過剰に活性化させた発達期のマウスの脳では、神経細胞の成長に悪影響が生じることを発見しました。

妊娠・授乳期に微量のダイオキシンを体内に取り込んだ仔マウスは、おとなになってから記憶・学習や情動、社会性行動といった高次脳機能に異常が生じていることが、数多く報告されています。しかし、この時期に体内に取り込まれたダイオキシンは、おとなになるまでに体外に排泄されてしまい、母体や胎児には顕著な影響は観察されません。そのため、いつ、どのようなメカニズムで高次脳機能異常が生じるかは不明でした。

本研究では、匂いの情報処理を司る嗅球[注1)]の神経細胞を観察対象として、ダイオキシンがどのように発達途上の脳に悪影響を及ぼすのかの解明を試みました。マウス嗅球の神経細胞は、出生直後には、側脳室の脳室下帯から吻側移動経路を通って嗅球へ移動し、嗅球に到達すると、突起を伸ばして神経ネットワークを構築することが知られています。CA-AhR(ダイオキシンが細胞内に入っていない状態でも、常に活性化しているAhR)が存在している神経細胞は、存在していない神経細胞に比べて、嗅球への到達が遅れることを発見しました。

詳細に調べたところ、CA-AhRが発現している神経細胞は、嗅球への移動の際に細胞形態や移動方向に異常が生じていることが分かりました。また、嗅球に到達した神経細胞では、神経突起の長さが短くなり、CA-AhRの導入が神経ネットワークの構築を阻害することが分かりました。これは、発達途上の脳においてAhRが過剰に活性化すると神経細胞の形態異常が生じること、神経細胞の移動や突起の成長が妨げられることにより、脳の発達に悪影響が生じることを示唆しています。今後、ダイオキシンばく露をうけた動物で、これらの変化が起こるのかを調べることにより、ばく露影響のメカニズムの解明が進展することが期待されます。

本研究の成果は、2016年5月20日付「Scientific Reports」で公開される予定です。

＊本研究は、日本学術振興会・科学研究費補助金基盤研究S「微細形態解析による発達神経毒性メカニズムの解明」（研究代表者：遠山千春　客員教授；研究期間：平成24～28年度）の助成を得て実施されました。

研究の背景

人は環境中や食事を介して様々な化学物質を体内に取り込んでおり、健康に悪影響が生じることがあります。特に、感受性が高い胎児期・新生児期への化学物質の体内への取り込みが、こどもの脳機能異常や「こころ」の問題を引き起こすことが懸念されています。実際、低濃度・低用量の化学物質を妊娠・授乳期の実験動物(ラットやマウスなど)に投与すると、出生後、仔動物がおとなになってから、記憶・学習、情動、社会性行動といった高次脳機能に異常が顕れることが、多くの研究室から報告されています。

しかし、化学物質へのばく露から行動異常に至るメカニズムについては、今なおほとんど解明されていません。その理由のひとつは、ばく露をうけている発達期の脳で起こる変化に関する知見が乏しいことです。脳の発達は、神経細胞が誕生し、目的の脳部位へ移動し、そこで神経突起を伸ばして神経ネットワークを構築するという複雑な過程を経ています。芳香族炭化水素のひとつであるダイオキシンは、ばく露による行動異常が数多く報告されている化学物質のひとつですが、ダイオキシンの取り込みがいつ、どこで、どのように中枢神経系の構築の過程に影響を及ぼすかについては多くの謎が残されています。

研究内容と成果

本研究では、まず、ダイオキシンが毒性を顕す際に必要不可欠であることが分かっている、AhRと呼ばれるタンパク質に着目しました。遺伝子工学的手法を用い、ダイオキシンが存在しない状態でも細胞内で常に活性化する性質をもったAhR(以下、CA-AhR)遺伝子を作製した後、これを細胞内に導入すると、CA-AhRのタンパク質が発現し、ダイオキシンにばく露したときと類似した状況をつくりだすことができます。そこで、電気穿孔法[注2)]を用いて新生仔マウスの神経細胞にCA-AhRと蛍光標識用のEGFP遺伝子を導入し、脳の発達に伴う神経細胞の移動や突起伸長の様子を調べました。

今回の実験では、側脳室で生まれた神経細胞が吻側移動経路を通って嗅球へと移動していく様子を蛍光標識で観察しました。嗅球へ到達した細胞は神経突起を伸ばして神経ネットワークを構築します。最初に、CA-AhRが神経細胞の移動に及ぼす影響を調べたところ、コントロール群と比べて移動の遅れが観察されました。移動中の細胞を詳細に解析した結果、細胞形態ならびに進行方向の異常が明らかとなりました。次に、嗅球における変化を調べたところ、CA-AhRが存在する神経細胞では、嗅球内における配置異常、および神経突起長の短縮が起きていることが分かりました。(図1)

以上の結果から、CA-AhRは神経細胞の移動の遅れ、ならびに神経ネットワークの形成阻害を引き起こすことが明らかとなりました。このことは、AhRを活性化する性質を有するダイオキシンをはじめとする化学物質へのばく露でも同様の異常が誘発されることを示しています。従って、これまで報告されてきた妊娠・授乳期ダイオキシンばく露による高次脳機能異常は、AhRの過剰な活性化が原因となっている可能性が示唆されました。

今後の展開

今回の研究結果は、発達期の脳における神経細胞の成長阻害に AhR が関与していること、微細形態を調べることが発達期の高次脳機能の毒性原因の解明に重要であることを示しています。今後、実際にダイオキシンなどの化学物質をばく露した動物を用いて研究を行うことで、毒性影響のメカニズムの解明が進むことが期待されます。さらに、脳の発達における AhR の重要性が明らかになったことで、自閉症スペクトラム障害などの発症に AhR が関わっている可能性も浮上してきました。

参考図

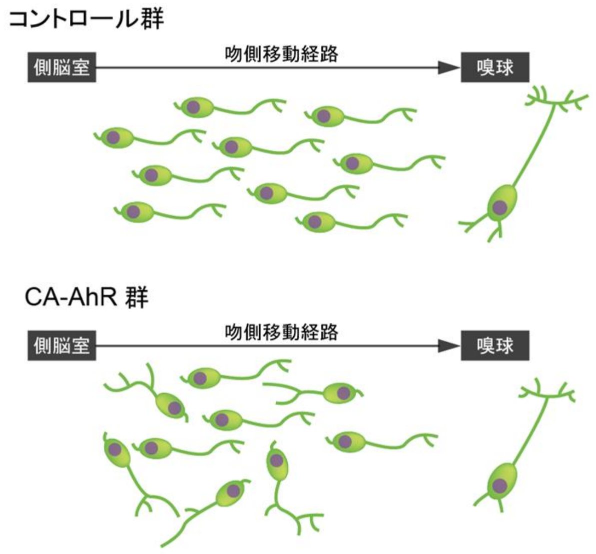

図 1. CA-AhR が神経細胞の移動と嗅球神経細胞の成長に及ぼす影響の模式図

側脳室で生まれた神経細胞は、吻側移動経路を通って嗅球へ移動する。嗅球へ到達した細胞は神経突起を伸ばす。コントロール群の神経細胞は、目的地である嗅球に向かって神経突起を伸ばしながら移動し、嗅球で神経突起を伸ばす(上段)。他方、CA-AhRが存在すると、神経細胞の移動方向の異常や、突起長の短縮が引き起こされる(下段)。

用語解説

注1) 嗅球

大脳の一部で嗅覚情報処理を司っている。鼻腔内の嗅神経細胞が捉えた匂い分子の情報入力を受け取る場所である。

注2) 電気穿孔法

電気刺激で細胞に穴を空け、任意の遺伝子を含んだ DNA 断片を細胞内部に導入する方法。遺伝子を効率的に導入することが可能で、培養細胞や胎仔・新生仔マウスなどを用いた研究で利用されている。

掲載論文

【題 名】 AhR signaling activation disrupts migration and dendritic growth of olfactory interneurons in the developing mouse

(AhR シグナルの活性化は、発達期のマウス嗅球のインターニューロンの移動と樹状突起の成長を妨げる)

【著者名】 Eiki Kimura, Yunjie Ding, and Chiharu Tohyama

【掲載誌】 Scientific Reports

問合わせ先

遠山 千春(とおやま ちはる)

筑波大学 医学医療系 生命医科学域 環境生物学 客員教授