

## 4. 周生期学部

### 研究の概況

東 雄二郎

脳形成過程において、出生前後の時期（周生期あるいは周産期と呼ぶ）はその機能的構築において複雑な神経回路網を形成する重要な時期であり、この時期に何らかのダメージを受けるとその後に脳性麻痺などの障害をもたらすことになる。周生期学部では、特に周生期待有の原因によって起こる脳損傷を克服することや、その基礎となる周生期を含めた脳の形成過程と機能構築の分子的理解を目標にして研究を行っている。

新生児仮死などに起因する低酸素虚血性脳症は新生児医療の進んだ現在でも一定の頻度で発生し、脳性麻痺に代表される周生期脳障害の主要な一因となっている。この低酸素虚血性脳症は最終的に脳神経細胞死を引き起こし、結果として運動機能や脳の高次機能に障害をもたらすことになる。この低酸素虚血性脳症の分子メカニズムを明らかにすることは、周生期脳障害の予防や治療への辛がかりを得るための今日の重要な課題である。これまでの研究から様々な分子が関与していることが明らかとなってきたが、最近、これまで東らが発生過程に注目して解析を行ってきた ZFI1X1 転写制御因子ファミリーの一つである  $\delta$ EF1 が、低酸素虚血性脳症 (HIE) における細胞死に対して細胞保護的な機能を果たしているという知見が得られ、これに関してノックアウトマウス等を用いた解析をスタートしている。実際にこのようなモデルマウスを用いることで低酸素虚血性脳症の分子的理解が進むことが期待できる。また、このファミリーに属するもう一方の因子である SIP1 は、本研究所遺伝学部において Mowat-Wilson 症の原因遺伝子であることが明らかにされてきた。Mowat-Wilson 症患者のほぼ全員において知的障害や小頭症を伴うこと等から、SIP1 および  $\delta$ EF1 の出生後の脳における観取に関してコンディショナルノックアウトマウスを用いた解析も始められている。

さらに当学部では、従来からプロテオグリカンの脳における機能に関する研究が精力的にすすめられてきた。特に当部門で発見されたニューログリカン C (以下、NGC と略す) と呼ばれるプロテオグリカンについては、今年度も種々の側面からその脳における機能について研究が行われた。その一つは、NGC ノックアウトマウスやコンドロイチン硫酸鎖が付加されない変異 NGC を持つマウスに関してその行動解析を行い、やはり行動を司る脳の機能に対して NGC の何らかの寄与が示唆された。一方 *in vitro* の解析ではニューログリカン C と FGF が結合する可能性について、生化学的・細胞生物学的に解析した。その結果、NGC の神経細胞上での局在と FGF の局在が一致することや、NGC のコア蛋白やコンドロイチン硫酸に複数の FGF が結合することが明らかとなった。神経組織における FGF の生理機能は、神経幹細胞の増殖をはじめとして、神経細胞の生存や突起の伸展・分枝に関与することが報告されているが、その際 NGC との相互作用が重要な役割を担っている可能性を示している。NGC のコンドロイチン硫酸鎖に限らず、脳内のコンドロイチン硫酸は神経細胞の機能や生存に関して何らかの役割を担っている可能性も考えられる。本学部では HIE モデルラットを用いた系において、神経幹細胞 (NSPC) 移植とともに、脳の微小環境分子であるコンドロイチン硫酸糖鎖を切断する酵素 (ChABC) を併用投与することにより HIE モデルラットにおける脳梗塞が軽減することを明らかにしてきた。その機序に関して *in vitro* での解析を行うために、ニューロン・アストロサイト共培養系に低酸素無グルコース (OGD) 処理を行うことで検討した。その結果 NSPC+ChABC 存在下では *in vivo* と同様に、神経細胞死が抑制される傾向が観察されている。

本学部で従来から続けられている新生児黄疸に関する基礎的研究においては、ビリルビン:UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) の遺伝子解析を行っている。その結果、幾つかのナンセンス変異あるいはミスセンス変異が見られ、原因不明とされた重症新生児黄疸の大半が UGT 遺伝子の異常に起因することが示された。新生児黄疸に関して基礎研究の段階から我が国をリードしてきた当学部が、現在は遺伝子診断という直接的な臨床への寄与に携わっていることは極めて意義深い。

コロニー中央病院等との共同研究として、新生児集中治療部 (NICU) 退院児の成長後における社会性発達についての検討が、1歳健診時の M-CHAT (modified checklist for autism in toddlers) の質問票を用いて行われている。その結果、NICU 退院児においては社会性の発達がやや遅れている傾向が観察されたが、さらに検討を要するところである。また愛知学院大学歯学部との共同研究として行われている先天性歯牙異常の研究においては、歯の形成の初期に重要な役割を担っている MSX1 転写制御因子の遺伝子に幾つかの新規の変異を見出し、それらの変異と NSX1 の機能との関連性は興味深い。本研究は脳障害や脳形成の研究とは異なるが、先天性遺伝性疾患の発症機序の理解という点で周生期学部の研究に幅を持たせるものとなっている。

以上本年の研究成果を概説したが、さらに詳細な結果に関しては以下の個別研究を参照されたい。尚、外部研究資金は、文部科学省科学研究費補助金の基盤研究 (C) 3 件、および民間より 3 件の研究助成を受けた。