



妊婦への抗てんかん薬投与によって子どもはけいれんが起こりやすくなる!? ～胎仔期の抗てんかん薬曝露が海馬に引き起こす長期的な影響とその改善法を解明～

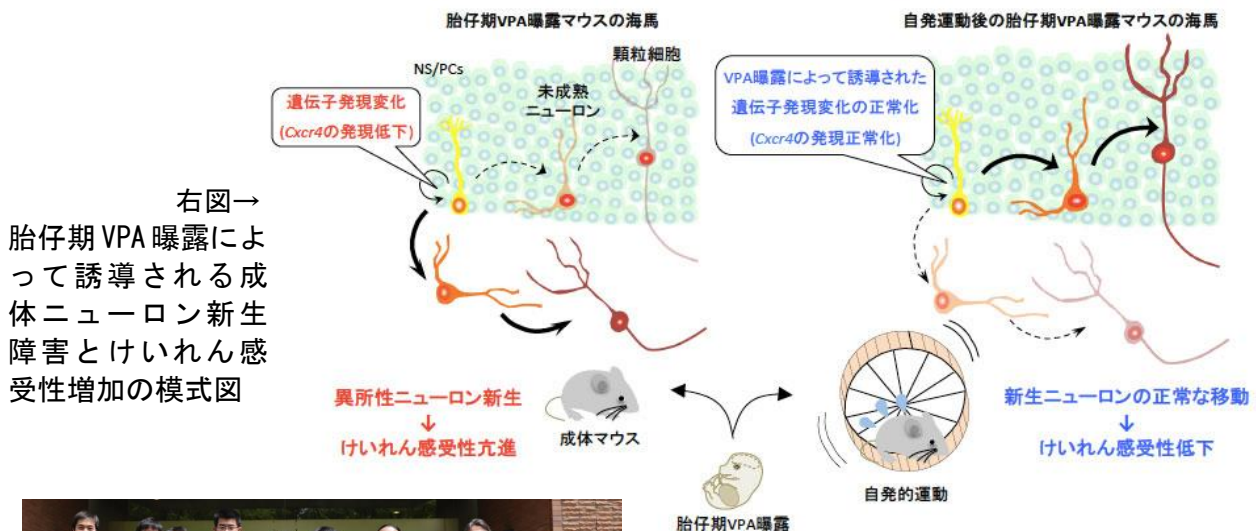
概要

九州大学大学院医学研究院の中島欽一教授、加藤聖子教授、松田泰斗特任助教と医学系学府博士課程4年の坂井淳彦らの研究グループは、脳の発生が盛んに進んでいる胎仔期に一時的な抗てんかん薬の一つであるバルプロ酸ナトリウム (Valproic acid: VPA) (*1) の曝露 (*2) を受けた成体マウスは、脳領域のうち、記憶の形成や維持に関わる海馬における新生ニューロンの移動が障害され、けいれんが起こりやすくなること、そして自発的運動 (*3) によってそれらの障害が改善されることを世界に先駆けて発見しました。

てんかんは脳の神経細胞 (ニューロン) が過剰興奮することによってけいれんなどの発作を繰り返す神経疾患です。その罹患率は全年齢層において約1%とされており、生殖年齢の女性もその例外ではありません。てんかんを合併した妊婦においては、てんかん発作の予防を目的に抗てんかん薬を継続することが原則であり、抗てんかん薬の催奇形性に加えて、その妊娠中の投与が出生児の脳に与える長期的な影響 (晩発性影響) に関する研究が盛んに行われています。晩発性影響の例として、抗てんかん薬の一つである VPA の胎生期曝露による影響が挙げられます。しかしながら、胎生期 VPA 曝露と出生後のけいれんの起こりやすさ (けいれん感受性) との関連は明らかとなっておりませんでした。

本研究の成果は、妊婦への薬剤投与が出生児の脳機能に与える影響におけるメカニズムの解明と治療法開発の一助となることが期待されます。

本研究成果は、2018年4月2日 (月) 午後3時 (米国東部標準時夏時間) に国際学術雑誌『Proceeding of the National Academy of Sciences』に掲載されました。



右図→
胎仔期 VPA 曝露によって誘導される成体ニューロン新生障害とけいれん感受性増加の模式図



↑写真

坂井君は中段、右端、中島教授は最後列、右端

研究者からひとこと：

“Mom comes first”が原則の周産期医療の中で避けられない負荷を受ける赤ちゃん達があります。今後、その子達の未来に光を照らす治療法開発を加速させることが重要です。本研究がその礎のひとつとなってくれば、と思っています。(坂井)

■背景

てんかんは脳の神経細胞（ニューロン）が過剰興奮することによってけいれんなどの発作を繰り返す神経疾患です。その罹患率は全年齢層において約 1%とされており、生殖年齢の女性もその例外ではありません。てんかんを合併した妊婦においては、てんかん発作の予防を目的に抗てんかん薬を継続することが原則であり、抗てんかん薬の催奇形性に加えて、その妊娠中の投与が出生児の脳に与える長期的な影響（晩発性影響）に関する研究が盛んに行われています。晩発性影響の例として、抗てんかん薬の一つである VPA の胎生期曝露による影響が挙げられます。てんかん合併妊婦の約 20%は VPA による治療を受けており、その妊婦から出生した子どもは、他の抗てんかん薬による治療を受けた妊婦から出生した子どもと比較して自閉症スペクトラム障害（Autism spectrum disorder: ASD）や注意欠陥多動性障害（Attention-deficit/hyperactivity disorder: ADHD）の発症リスクが増加することが報告されています。また、ASD や ADHD はてんかんを含むけいれん性疾患を高頻度に合併することが知られています。しかしながら、胎生期 VPA 曝露と出生後のけいれんの起こりやすさ（けいれん感受性）との関連は明らかとなっておりませんでした。

ところで、ヒトを含む多くの種において記憶の形成や維持に重要であることが知られている海馬には成体になっても神経幹細胞が存在しています。神経幹細胞は自己複製を繰り返しながら、神経前駆細胞、未成熟ニューロンを経て、成熟ニューロンである顆粒細胞へと分化します。このように、成体の脳においても、海馬では新しいニューロンが日々産生されています。新生した未成熟ニューロンは、通常、海馬の顆粒細胞層という領域へと移動し、成熟した顆粒細胞となります。このような新生ニューロンの適切な移動は、海馬の生理的機能において重要であり、その障害は神経疾患の原因となることが知られています。例えば、新生ニューロンの不適切な移動（異所性ニューロン新生）によって作られる異所性顆粒細胞は側頭葉てんかんの動物モデルのみならず、側頭葉てんかん患者においても観察されます。

そこで、本研究では、マウスにおいて胎仔期 VPA 曝露が出生仔のけいれん感受性に与える影響を検討し、そのメカニズムを海馬におけるニューロン新生に着目し、明らかにしました。

■内容

研究グループは妊娠 12、13、14 日目に VPA を投与（合計 3 回）したマウスと、投与していないマウスから出生した仔を成体まで飼育し、これらのマウスに対して、けいれん誘発性薬剤であるカイニン酸を少量投与しました。その結果、胎仔期に VPA 曝露を受けたマウスでは、VPA 曝露を受けていないマウスと比べて、カイニン酸で誘発されるけいれんが重篤化しており、けいれん感受性が亢進することを発見しました。このけいれん感受性亢進のメカニズムとして、成体海馬におけるニューロン新生に着目し、研究が進められ、胎仔期に VPA 曝露を受けた成体マウスの海馬では異所性ニューロン新生を認めることが明らかになりました。

研究者らは新生されたニューロンの配置異常のメカニズムとして、新生ニューロンの元となる神経幹/前駆細胞（Neural stem/progenitor cells : NS/PCs）に着目し研究を進めました。その結果、胎仔期の VPA 曝露は成体海馬の NS/PCs において *CXC motif chemokine receptor 4* (*Cxcr4*) (*4) の発現低下といった細胞移動に関連する遺伝子群の発現変化を引き起こすことを明らかにしました。

さらに、海馬においてニューロン新生を亢進することが知られている自発的運動を胎仔期 VPA 曝露マウスが行うと、けいれん感受性が低下し、異所性ニューロン新生が抑制されました。それに加えて、自発的運動は VPA 曝露によって NS/PCs において攪乱された *Cxcr4* を含む遺伝子群の発現を概ね正常化しました。

最後に、胎仔期 VPA 曝露マウスの海馬 NS/PCs において *Cxcr4* の発現を補充したところ、新生ニューロンの配置異常やけいれん感受性が改善されました。すなわち、胎仔期 VPA 曝露によって引き起こされる成体マウスの異常な表現型には NS/PCs における *Cxcr4* の発現量が大きく関与していると考えられました。

■効果・今後の展開

本研究の成果で、抗てんかん薬への曝露といった胎仔期の環境因子が出生仔の NS/PCs の挙動に長期的な影響を及ぼし、けいれん感受性亢進といった脳機能障害を引き起こしうることが明らかとなりました。しかしながら、同時にこのような悪影響が単純な身体的活動によって改善できることも示した点で意義深いと考えられます。今後は、実際にヒトの場合でも VPA 投与によってけいれん感受性が亢進しているのか、またその症状が運動によって改善するかどうかなどを調べるのが重要です。

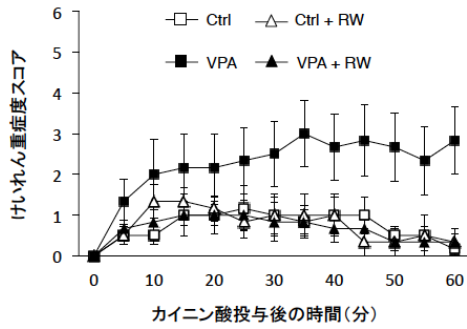


図 1

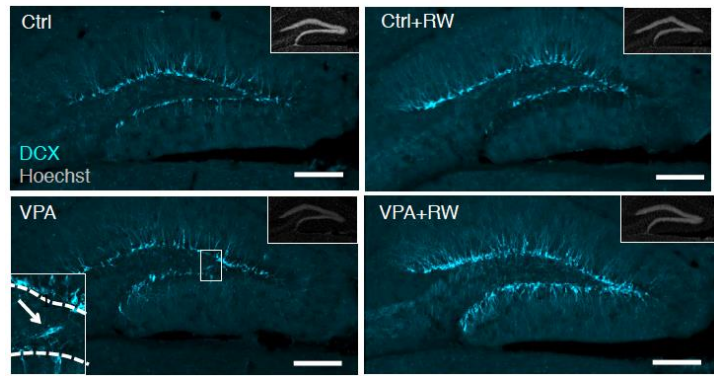


図 2

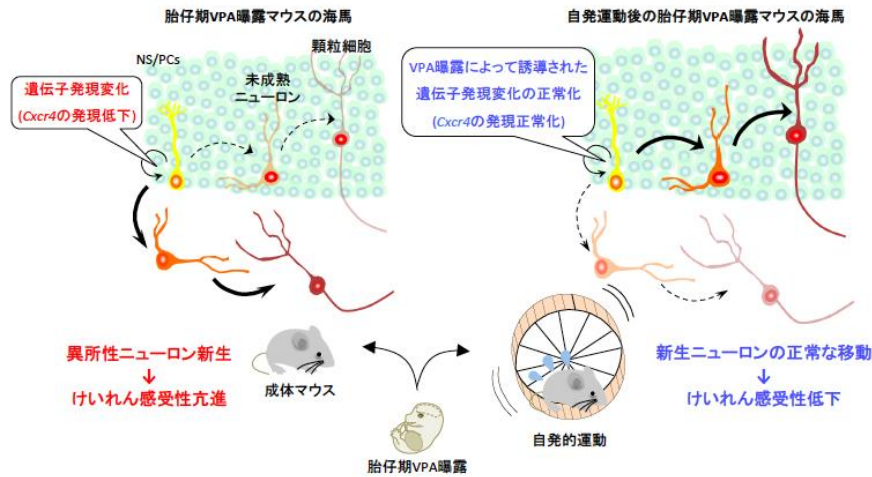


図 3

図 1 の説明

コントロールマウス (Ctrl) と比べ、胎仔期 VPA 曝露マウス (VPA) ではカイニン酸投与によって誘発されるけいれんの重症度が高いが、自発的運動 (VPA+RW) によってけいれん重症度は低下している。

図 2 の説明

コントロールマウス (Ctrl) と比べ、胎仔期 VPA 曝露マウス (VPA) では成体海馬において異所性に配置される未成熟ニューロン (青: 矢印) の数が増加しているが、自発的運動 (VPA+RW) によりその数は減少している。

図 3 の説明

胎仔期 VPA 曝露によって誘導される成体ニューロン新生障害とけいれん感受性増加の模式図。胎仔期 VPA 曝露は成体海馬 NS/PCs において *Cxcr4* を含む細胞移動関連遺伝子群の発現を変化させ、異所性ニューロン新生を誘導し、その結果けいれん感受性が増加する。自発的運動はこれらの異常を概ね改善した。

【用語解説】

(*1) バルプロ酸ナトリウム

抗てんかん薬の一つであり、てんかん患者に対して世界中で頻用されている薬剤である。その作用機序としては GABA の不活性化抑制の他にヒストン脱アセチル化酵素阻害作用などがあげられる。

(*2) 曝露

薬剤などの化学物質や物理的な刺激にさらされること。

(*3) 自発的運動

強制的ではない自ら進んで行う運動。今回はマウスを飼育するケージに回し車を設置することで、マウスが走りた時に走れるようにした。

(*4) *Cxcr4*

G タンパク質共役受容体の一つである *Cxcr4* をコードする遺伝子。成体海馬においては、神経幹/前駆細胞、未成熟ニューロンに発現しており、新生ニューロンの適切な配置に重要な役割を果たすことが報告されている。