

令和6年4月8日

公益財団法人富山第一銀行奨学財団

理事長 横田 格 殿

助成研究成果概要報告書

教育機関名 : 富山大学	助成金額 : 950 千円	
研究代表者 : 吉田知之	所属 : 学術研究部 医学系	職位 : 准教授
研究題目 : 農業曝露による神経発達障害モデルにおけるシナプス・分子病態の解明		

研究概要

神経細胞間シナプスの形成や調節を担う遺伝子上に生じた様々な変異が自閉スペクトラム症や知的障害などの神経発達障害の遺伝的病因として広く知られている。一方、神経発達障害に見受けられる症状や程度の多様性については、遺伝的要因と様々な環境要因が相互に影響しあうことで形成されていくと考えられている。グルホシネートは、既存のグリホサートに続く次世代の除草剤としてその使用量が増加を示しているが、グルホシネート曝露の動物実験から、神経発達障害のリスクを高めることが指摘され始めている。我々は、これまでに生後発達期のマウスへのグルホシネート曝露がシナプス調節に関わる Arc 遺伝子の神経活動依存的な発現を変化させることを報告していた。

これらの背景を踏まえ、本研究では、グルホシネート曝露による神経発達障害の発病メカニズムの解明を目的とし、マウスを用いた動物実験を通して、妊娠期のグルホシネート曝露によるシナプス形成への影響評価ならびにシナプス病態関連遺伝子の抽出・解析に取り組んだ。その結果、グルホシネート曝露を受けた胎仔由来の培養神経細胞では、新規のシナプス形成量が減少し、シナプスに関連した遺伝子群の発現減少が生じることが分かった。さらに、発現変動遺伝子群の GO 解析から「発達遅延」が抽出された。以上の結果から、妊娠期グルホシネート曝露による胎仔の発達期シナプス病態の存在が示唆された。

成果要約

本研究では、妊娠期にグルホシネート曝露を受けた胎児由来の培養神経細胞でシナプスの形成量が減少することを見出した。一方、培養中の神経細胞にグルホシネートを直接作用させた場合にはシナプスの形成量は変化しなかった。以上より、母体に投与されたグルホシネートは母子間のなんらかのメディエーターを介して、胎児由来の神経細胞のシナプス形成に影響することが示唆された。また、妊娠期にグルホシネート曝露を受けた胎児由来の培養神経細胞が示した「発達遅延」を裏付けるように、仔マウスの特定の神経細胞（パルブアルブミン陽性神経細胞）の発達が一過的に遅延することを見出した。

近年、子どもの神経発達障害を引き起こす環境要因として、妊娠期における感染症、栄養環境、環境化学物質への曝露などで引き起こされる「母体環境の変化」に関する報告が多数存在するが、これらには共通の発病メカニズムが存在している可能性がある。本研究で得られた知見は、この共通メカニズムの1つとしてシナプスの形成異常を提案するものであるが、この仮説を立証すべく、引き続き、シナプス形成の調節機能を破綻させる分子メカニズムの解析に取り組む予定である。

<p>研究成果 発表状況</p>	<p>【雑誌論文、学会発表、図書、新聞掲載、作成 Web ページ、特許権等の出願・取得状況】</p> <p><原著論文></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Izumi H, Demura M, Imai A, Ogawa R, Fukuchi M, Okubo T, Tabata T, Mori H, <u>Yoshida T</u>. Developmental synapse pathology triggered by maternal exposure to the herbicide glufosinate ammonium. <i>Front Mol Neurosci</i>. 2023 Nov 30;16:1298238. doi: 10.3389/fnmol.2023.1298238. 2. Haga W, Sekine K, Hamid SA, Imayasu M, <u>Yoshida T</u>, Tsutsui H. Development of artificial synapse organizers liganded with a peptide tag for molecularly inducible neuron-microelectrode interface. <i>Biochem Biophys Res Commun</i>. 2024 Mar 5;699:149563. doi: 10.1016/j.bbrc.2024.149563. 3. Li LY, Imai A, Izumi H, Inoue R, Koshidaka Y, Takao K, Mori H, <u>Yoshida T</u>. Differential contribution of canonical and noncanonical NLGN3 pathways to early social development and memory performance. <i>Mol Brain</i>. 2024 Mar 12;17:16. doi: 10.1186/s13041-024-01087-5. <p>(他 2 件)</p> <p><学会発表></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 和泉宏謙, 出村舞奈, 今井彩子, 小川良平, 大久保泰策, 吉田知之, 森寿 (2023.06.20) グルホシネート曝露による発達期シナプス病態の解析. 第 50 回日本毒性学会学術年会 (ポスター) 2. 吉田知之 (2023.8.24) 中枢シナプス形成を司るマイクロエクソンの取捨選択調節. 大阪大学蛋白質研究所セミナー (シンポジウム) 3. 吉田知之 (2023.12.7) シナプス形成を司るマイクロエクソンの取捨選択. 第 46 回日本分子生物学会年会 (ワークショップ、口頭) 4. 和泉宏謙, 出村舞奈, 今井彩子, 小川良平, 大久保泰策, 吉田知之, 森寿 (2024.01.23) 母体へのグルホシネート曝露による発達期シナプス病態の解析. 第 23 回分子予防環境医学研究会 (口頭) 5. 吉田知之 (2024.3.22) マイクロエクソンの取捨選択による中枢シナプス形成および行動の制御. 第 129 回日本解剖学会総会・全国学術集会 (シンポジウム) <p>(他 8 件)</p>		
<p>経費の 執行状況</p>	<p>区分</p> <p>【物品費】</p> <p>【旅費】</p> <p>【謝金】</p> <p>【その他】</p> <p>合計</p>	<p>執行額 (円)</p> <p>905,240</p> <p>11,760</p> <p>0</p> <p>33,000</p> <p>950,000 円</p>	<p>備考</p> <p>遺伝子発現解析関連試薬・その他の試薬</p> <p>第 23 回分子予防環境医学研究会参加費用</p> <p>共同利用施設利用料</p>