



# 神経回路配線にかかわる受容体分子の働きから探る難治性精神疾患病態と治療

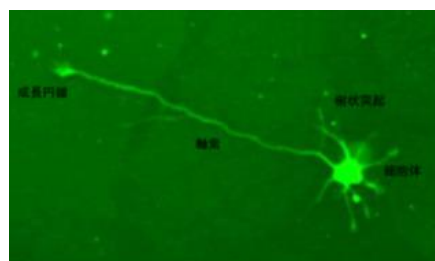
技術分野分類 薬学 7806 創薬化学

技術キーワード 神経回路、軸索ガイダンス分子、プレキシ A1、脳梁、自閉症、統合失調症、GABAニューロン、パルブアルブミン (PV) 陽性ニューロン、ミノサイクリン

産業分類 E 製造業 165 医薬品製造業

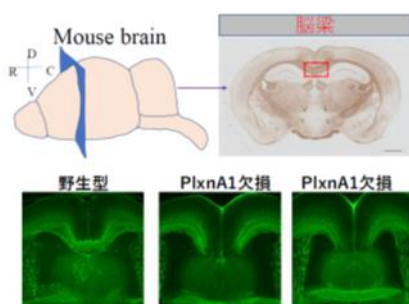
内容

われわれの感覚、行動、思考や記憶は、脳内に張り巡らされた神経回路の働きにより可能になっている。この神経回路は、脳の発達過程で遺伝子発現プログラムの進行により形成される。



左図は、海馬由来の培養神経細胞である。右下の細胞体から細い木の枝のような樹状突起が出ている。樹状突起とは異なる長い 1 本の軸索が左方向に伸びている。軸索先端部の成長円錐は、最終的には周囲の神経細胞の樹状突起や細胞体に到達しシナプスを形成し連結する。同様のことが発達中の脳内で起こり、脳が働くための基盤となる神経回路の配線が完成する。この成長円錐に作用し、伸長中の

軸索が適切な神経細胞に到達するための手がかりとなる分子が存在する。軸索ガイダンス分子と呼ばれ、多くの分子ファミリーが存在し、軸索の伸長方向を制御する。成長円錐には軸索ガイダンス分子に対する受容体が発現し、軸索ガイダンス分子が結合すると、細胞骨格構造が変化し、成長円錐の伸長方向が決定される。軸索ガイダンス分子の受容体の 1 つのプレキシ A1 (PlxnA1) に着目し、左右の脳半球間をつなぐ神経回路 (交連) の脳梁の形成機構について研究をしている。



PlxnA1 欠損マウスでは、胎仔期と新生仔期における脳梁の前半部欠損が判明した。そのため、大脳皮質から伸長する軸索が正中線を交差する段階において PlxnA1 が重要な役割を担うことが判った (PLoS One. 14(8):e0221440(2019))。ヒトで PlxnA1 のミスセンス変異を持つ自閉症 2 例、統合失調症 1 例の報告があった。PlxnA1 欠損マウスは、自閉症や統合失調症に関連する行動異常を示した。大人の PlxnA1 欠損マウスは、脳梁欠損の頻度が低く、脳梁欠損が行動異常の原因とは考え

にくい。免疫組織化学解析の結果、PlxnA1 欠損内側前頭前野における GABA ニューロンとパルブアルブミン (PV) 陽性ニューロンの減少及び PV ニューロンにおける活性酸素種の上昇が判明した。統合失調症治療薬のリスペリドンの投与は、PlxnA1 欠損マウスの行動異常に対して効果が無く、行動異常は難治性であった。一方、抗生物質のミノサイクリンが行動異常を寛解させた。ミノサイクリンの効果の機序解明のため、ミノサイクリンの標的であるミクログリアの活性化と PV ニューロンとの関連を解析している。

|                  |                         |  |
|------------------|-------------------------|--|
| 技術<br>シーズ<br>保有者 | 氏名<br>所属・役職             | 湯川 和典 研究員<br>名城大学 薬学部 薬学科  |
| 技術<br>シーズ<br>照会先 | 窓口<br>TEL/FAX<br>e-mail | 名城大学 学術研究支援センター<br>Tel. 052 (838) 2036 Fax. 052 (833) 7200<br>sangaku@ccml.meijo-u.ac.jp |

■知的財産

■試作品状況

無

提示可

提供可

作成日 2020 年 12 月 10 日 2025 更新