

令和3年5月27日  
国立大学法人浜松医科大学  
学校法人鈴鹿医療科学大学

## 母体由来のタウリンが胎児期の正常な脳発達に必須であることとそのメカニズムを解明

### <概要>

栢谷史郎・鈴鹿医療科学大学保健衛生学部准教授(浜松医科大学訪問共同研究員)、福田敦夫・浜松医科大学神経生理学講座教授、松崎秀夫・福井大学子どもこころの発達研究センター教授らは、妊娠期母体由来タウリンが GABA<sub>A</sub> 受容体の結合因子として、神経系の細胞に分化する神経幹細胞の時系列的变化を制御し、胎児の神経発達に関与することを発見しました。

タウリン (taurine: 2-aminoethanesulfonic acid) は様々な生理活性を持つことが知られるβ-アミノ酸であり、細胞容積の調節、抗酸化作用などの働きを持つことが分かっています。生物は食物から摂取したタウリンをそのまま、もしくは肝臓などの細胞などでシステインやメチオニンなどの含硫アミノ酸から合成したタウリンを利用しています。ヒトをはじめとする哺乳類の胎児、新生児はタウリン合成能が低く、胎盤や母乳を通じて母体から渡されるタウリンを必要とします。

今回、研究グループはタウリンが GABA<sub>A</sub> 受容体のリガンド(結合調節因子)として、胎児(仔)脳の脳発達に大切な神経幹細胞の性質制御に関与することを薬理学実験、遺伝子改変マウスを用いて証明しました。この成果は、英国オックスフォード大学出版会の科学雑誌「*Cerebral Cortex*」オンライン版に、5月17日に公表されました。

### <研究の背景>

生体では食物中のタウリンが腸管で吸収され、血液を介して全身の細胞に運ばれ利用されます。また、肝臓などの細胞でシステインやメチオニンなどの含硫アミノ酸から合成されたタウリンも利用しています。哺乳類の胎児、特にヒトを含む霊長類の胎児や新生児では、タウリン合成能が低く、胎盤や母乳を介して母親から子へ授与されるタウリンが子の正常発達には必要とされます。胎児は母親の子宮の中で羊膜に包まれ、羊水の中に浮かんでいますが、特に羊水に含まれるタウリンの濃度は母体血液中のタウリン濃度より高く、何らかの濃縮するメカニズムやその生物学的意義があると考えられています。また、哺乳類母乳にはタウリンが豊富に存在し、アミノ酸の中ではグルタミン酸に次いで多く含まれています(図1)。

発生期の大脳皮質を構成する神経細胞は全て神経幹細胞が分化して生じます。神経幹細胞の分化は特定の発生時期に始まり、6層からなる大脳皮質の神経細胞のうち深層の神経細胞、表層の神経細胞がそれぞれこの順に決まったタイミングで神経幹細胞から分化します(図2)。この神経幹細胞には GABA<sub>A</sub> 受容体が発現していますが、その働きはわかっていませんでした。また、GABA<sub>A</sub> 受容体の主要なリガンドとして抑制性神経伝達物質であるγ-アミノ酪酸(GABA)とタウリンが知られていましたが、発生初期の脳には GABA を分泌する細胞は殆ど存在せず、実際に何が GABA<sub>A</sub> 受容体の機能を調節しているかは不明でした。

### <研究の成果>

今回研究グループは、まず GABA<sub>A</sub> 受容体が神経幹細胞の神経細胞分化の開始、深層の神経細胞への分化から表層の神経細胞への分化への移行など、発生の時系列に伴う神経幹細胞の性質制御に関与することを、妊娠マウスを用い薬理的に明らかにしました。ついで、生理学的手法を用いて、神経幹細胞における GABA<sub>A</sub> 受容体の応答性を GABA とタウリンで比較したところ、GABA は胎生13日目以降にのみ神経幹細胞の GABA<sub>A</sub> 受容体を刺激するのに対し、タウリンは胎生13日目以前の時期でも神経幹細胞の GABA<sub>A</sub> 受容体の応答を引き出すこと(つまり、GABA<sub>A</sub>

受容体のリガンドとして働くこと)を発見しました。胎盤を介したタウリン輸送に関わるタウリントランスポーターという分子のノックアウトマウスの胎仔脳では殆どタウリンが観察できず、また神経幹細胞の神経細胞への細胞分化の抑制傾向など GABA<sub>A</sub> 受容体を薬理的に阻害した場合と同様の表現型が観察されました。神経幹細胞が直接脳室の脳脊髄液に接しており、また、発生初期の脳脊髄液は羊水に由来することから、タウリントランスポーターのノックアウトマウスの胎児の羊水に人為的にタウリンを注入したところ、これらの表現型が部分的ではありますが、正常化され、タウリンが GABA<sub>A</sub> 受容体を介して神経幹細胞の性質を制御していることが示されました。さらに、研究グループはタウリンだけが GABA<sub>A</sub> 受容体の主要なリガンドとして働く胎生 10 日目から 12 日目にかけて、胎仔脳の GABA<sub>A</sub> 受容体の機能を薬理的に阻害し、そのうえでマウスが十分に発達成熟する出生後 8 週における行動を観察したところ、新奇マウスへの関心の低下や低活動などの神経発達障害に類似した異常行動を呈すことを発見しました。

### <今後の展開>

本研究において、胎児期母体由来タウリンが神経幹細胞の性質制御という神経発達の枢軸となる現象を調節することが明らかになり、妊娠期のある一時期の母から胎児へのタウリン移行量の低下が原因で脳発達に異常が生じ、将来において行動の変容が引き起こされる可能性が示唆されました。

ヒトの脳発達におけるタウリンの役割については、早産児のうち出生直後の血漿中のタウリン濃度が低い児において、出生直後の血漿タウリン濃度が正常な児に比べて生後 18 カ月や 7 歳時における心理発達のテストの成績が低いという報告があります。タウリン摂取量は食事内容や食物摂取量 (カロリー摂取量) に依存します。またヒトにおいて妊娠中の肥満や妊娠高血圧腎症が胎盤におけるタウリントランスポーターの活性の低下を引き起こすという報告があります。今後はヒトにおいて、どのような環境要因が妊娠期の母から胎児へのタウリン移行量の低下を引き起こすか、母から胎児へのタウリン移行量の低下が児の脳発達にどのような影響を与えるか、などを明らかにし、児の脳発達を促進するための妊娠期のライフスタイルの提案につなげることを目標に研究を進めたいと考えます。

### <発表雑誌>

Cerebral Cortex

### <論文タイトル>

GABA<sub>A</sub> Receptors and Maternally Derived Taurine Regulate the Temporal Specification of Progenitors of Excitatory Glutamatergic Neurons in the Mouse Developing Cortex

### <著者>

Shiro Tochitani\*, Tomonori Furukawa, Ryo Bando, Shigeaki Kondo, Takashi Ito, Yoshitaka Matsushima, Toshio Kojima, Hideo Matsuzaki, Atsuo Fukuda

### <研究グループ>

本研究は鈴鹿医療科学大学保健衛生学部・栃谷史郎准教授 (浜松医科大学訪問共同研究員)、浜松医科大学神経生理学講座・福田敦夫教授、福井大学子どもこころの発達研究センター・松崎秀夫教授、弘前大学医学部・古川智範助教、福井県立大学・伊藤崇志教授、東京農業大学応用生物科学部・松島芳隆教授、豊橋技術科学大学健康支援センター・小島俊男教授、坂東遼、近藤重明徳島大学医学部学生 (当時) の共同研究であり、下記の文部科学省及び日本学術振興会科学研究費補助金のサポートにより実施した成果です。

若手研究 (B) : 研究代表者、栃谷史郎

基盤研究 (C) : 研究代表者、栃谷史郎

挑戦萌芽研究：研究代表者、福田敦夫  
 基盤研究（B）：研究代表者、福田敦夫  
 新学術領域研究：研究代表者、福田敦夫

<本件に関するお問い合わせ先>

鈴鹿医療科学大学保健衛生学部 准教授 <sup>とちたに</sup> 栃谷 <sup>しろう</sup> 史郎（浜松医科大学訪問共同研究員）

〒513-8670 三重県鈴鹿市南玉垣町 3500-3  
 3号館 3304室  
 鈴鹿医療科学大学保健衛生学部放射線技術科学科  
 Tel: 059-373-7069  
 E-mail: shiro-tochitani@nifty.com

浜松医科大学 神経生理学講座 教授 <sup>ふくだ</sup> 福田 <sup>あつお</sup> 敦夫

〒431-3192 浜松市東区半田山 1-20-1  
 Tel: 053-435-2244/Fax: 053-435-2245  
 E-mail: axfukuda@hama-med.ac.jp

<参考図>



図1 胎児・新生児は母体由来のタウリンに依存する。タウリンは羊水や母乳に豊富に含まれている。

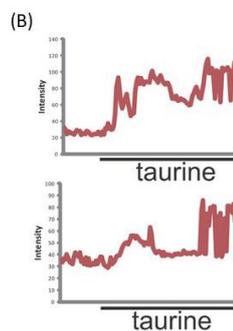
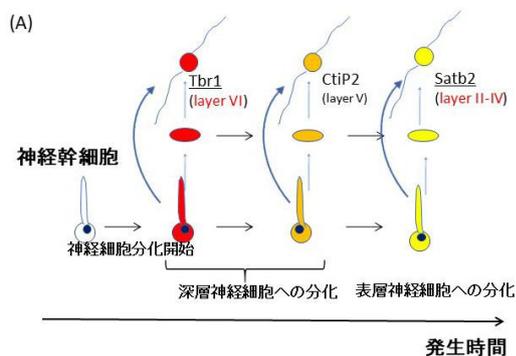


図2 (A) 神経幹細胞は発生の時系列に伴い性質を変化させる。  
 (B) 胎生11日目マウス神経幹細胞のタウリンへの応答 (Ca<sup>2+</sup>イメージングによる)。