

思春期における大脳皮質のシナプス形成が高次脳機能発達の鍵

～統合失調症の病態メカニズムにも新説～

ポイント

- ① マウス大脳皮質において興奮性シナプスの大規模解析を行ったところ、樹状突起の特定の部位にシナプスが高密度に集積していることを発見しました。
- ② シナプス密度は思春期に減るという従来の定説に反し、シナプスの高密度集積部位は思春期に作られることを見出しました。
- ③ 統合失調症（※1）関連因子の変異によって、シナプスの高密度集積が思春期に正しく起こらないことを見出しました。

概要

われわれヒトの高次脳機能は大脳皮質の神経回路によって支えられています。大脳皮質の神経回路は、幼若期のみならず、思春期にかけて徐々に発達していくことが知られていますが、思春期の大脳皮質において神経回路がどのように発達し、高次脳機能を獲得するのかはよく分かっていません。

九州大学大学院医学研究院の今井猛教授、江頭諒大学院生（研究当時）、理化学研究所の柯孟岑研究員（研究当時）、鹿児島大学大学院医歯学総合研究科の玉川（中川）直助教、藤田医科大学の宮川剛教授らの研究グループは、マウスを用いて、思春期における大脳皮質のシナプス分布の変化を明らかにしました。本研究では、大脳皮質の情報処理の要である第5層錐体細胞（※2）に着目し、興奮性シナプスが存在する「樹状突起スパイン（※3）」の分布を網羅的に解析しました。その結果、尖端樹状突起（※4）と呼ばれる樹状突起の特定の領域にはスパインが高密度に集積していることが分かりました。更に、その発達過程を調べたところ、こうしたスパインの高密度集積は幼若期には存在せず、思春期に経験依存的に作られることが分かりました。次に、統合失調症が思春期に発症しやすいことに着目し、統合失調症のモデルマウスの解析を行ったところ、幼児期のシナプス分布が正常であった一方、思春期においてシナプスの高密度集積部位が正しく作られないことを見出しました。従来、思春期には大脳皮質のスパインは刈り込まれて少なくなるというのが定説であり、また統合失調症における大脳皮質の異常は、思春期にスパインが過剰に刈り込まれるためであるという説が有力でした。一方、本研究では、思春期において新たにたくさんスパインが作られる領域があることが判明し、さらにそのスパイン形成過程が統合失調症において損なわれている可能性が示唆されました。思春期のスパイン形成が正常な高次脳機能の発現に重要であることが示唆されました。本成果は、脳発達や精神疾患の病態の理解に寄与することが期待されます。

本研究成果は、2026年1月15日（木）午前4時（日本時間）に米国の科学雑誌『Science Advances』に掲載されます。

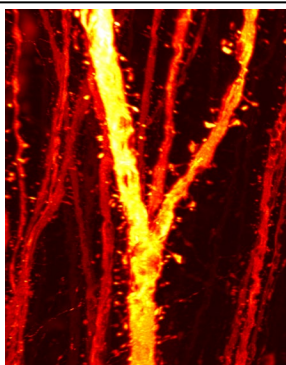


図1 樹状突起スパインの高密度集積部位

研究者からひとこと：

私たちは、初めから脳の疾患を研究していたわけではありませんでした。2016年に高解像度でシナプス解析できるツールを開発できたので、試しに大脳皮質を観察してみたところ、偶然、これまで知られていなかったシナプスの高密度集積を見出しました。何の役に立つかわからない技術開発が、定説を覆す発見につながりました。

（今井 猛）

【研究の背景と経緯】

われわれの脳機能は、胎児期、新生児期で完成するわけではなく、学童期から思春期にかけて更に発達することが知られています。特に、思春期にはより高次の脳機能が獲得されます。実験動物を用いたこれまでの研究から、胎仔期から新生仔期には、神経突起の大まかな配線やその再編成が活発に行われることが知られています。一方、思春期には、生後過剰に作られたシナプスが、刈り込まれることで精緻な回路ができあがると言われてきました。また、ヒトの死後脳の解析から、生後の過剰なシナプス形成や、思春期における過剰なシナプス刈り込み（一度作られたシナプスが消失すること）が様々な精神疾患と関連しているという説も唱えられてきました。しかしながら、思春期において、どの神経細胞のどこでどのようにシナプス密度が変化するのか、また精神疾患においてその過程にどのような異常が生じるのかはよく分かっていませんでした。

そこで、本研究では、本研究グループが以前に開発した透明化試薬 SeeDB2(※5)を使ってマウスの脳標本を透明化し、これを超解像顕微鏡(※6)で大規模解析することでシナプスの微細形態を網羅的に観察し、シナプスの分布が思春期の発達過程でどのように変化するのかを解析しました。

【研究の内容と成果】

本研究では、まず、マウス大脳皮質の体性感覚野（触覚に関わる）に着目し、大脳皮質の情報処理において要となる第5層錐体細胞と呼ばれる神経細胞の解析を行いました。従来、一般的な光学顕微鏡ではシナプスの微細形態を大規模かつ正確に解析することは困難でしたが、本研究では透明化した脳標本を超解像顕微鏡で観察することで、神経細胞のすみずみまで高精細の画像を取得し、興奮性のシナプスが作られる小突起である「樹状突起スパイン」の微細形態を定量的かつ網羅的に計測することに成功しました。

まず、成体マウス（8週齢以降）を使って大脳皮質の第5層錐体細胞の樹状突起スパインの分布を解析したところ、尖端樹状突起と呼ばれる特定の樹状突起の中央部でのみ、樹状突起スパインが極めて高密度に集積することを見出しました（**図1、2**）。こうした高密度の集積は、基底樹状突起(※4)と呼ばれる別のタイプの樹状突起では見られませんでした。こうした高密度集積部位が存在することは、今回超解像顕微鏡を用いることではじめて明らかになったものです。尖端樹状突起における樹状突起スパインの高密度集積部位は、体性感覚野のみならず、視覚野、聴覚野、運動野、前頭前野といった、異なる大脳皮質の領野でも見出されました。一方で、大脳皮質でも、第2/3層錐体細胞など、異なる種類の神経細胞では見られませんでした。

次に、こうした樹状突起の高密度集積が発達過程のいつ作られるのかを明らかにするため、異なる発達段階における樹状突起スパインの分布を詳しく解析しました。その結果、生後2週齢（離乳前）のマウスでは樹状突起スパインは樹状突起全体に亘ってほぼ一様に分布していたのに対し、生後3-8週齢（幼児期～思春期）では尖端樹状突起の特定の部位でのみ樹状突起スパインの密度が増え続け、高密度集積部位ができあがることが判明しました（**図3**）。従来、思春期には樹状突起スパインは刈り込まれて密度が減るのが定説とされてきました。しかし、より詳細な本研究の結果から、これは必ずしも正確ではなく、樹状突起の部位によっては樹状突起スパインの密度が大きく増えるということが分かりました。

思春期には、脳機能の中でも、複雑な思考や予測をはじめとする高次の機能が発達すると考えられています。また、統合失調症など、精神疾患のいくつかは思春期前後になってはじめて発症することが知られており、思春期特有の回路発達機構の障害がこうした疾患に関わっている可能性も示唆されます。そこで、今回見出した思春期特有の樹状突起スパイン形成のメカニズムについて更に解析しました。まず、マウスのヒゲを生まれた直後に除去し、ヒゲからの触覚刺激がない状態で育てると、ヒゲ触覚を担う大脳皮質体性感覚野の第5層錐体細胞では樹状突起スパインの高密度集積部位が作られないことが分かりました。一方、それ以外の樹状突起においては樹状突起スパインの密度は正常でした。従って、高

密度集積部位における思春期の樹状突起スパイン形成は経験依存的に生じると考えられます。次に、ヒトの統合失調症に関与することが知られている遺伝子（*Setd1a*や *Hivep2*など）を欠損させると、生後2-3週齢までは樹状突起スパインの密度は正常であったのに対し、思春期における樹状突起スパインの形成が損なわれており、高密度集積部位が正しく作られないことが判明しました（図4）。従来、統合失調症の脳内では、樹状突起スパインの「過剰刈り込み」が生じることで脳機能に異常をきたすという説が有力でしたが、本研究から、思春期における樹状突起スパインの「形成不全」が統合失調症に関わっているという可能性がはじめて示唆されました（図5）。

【今後の展開】

第5層錐体細胞は、外界の感覚情報と、脳内の高次領域で作られ出された内的な情報の両方を統合することで意識的な知覚を生み出し、大脳皮質外に出力すると考えられています。今回見出した樹状突起の高密度集積部位は、こうした情報の統合が行われる樹状突起部位に位置していることから、外界の情報と脳内の情報の統合を制御するハブとして、重要な高次脳機能に関わっていることが示唆されます。

本研究では、これまでの定説に反し、思春期でも樹状突起スパインが新たに多く作られる場所があることが判明しました。さらに、これが（おそらく部分的に）統合失調症における脳機能の異常に関与している可能性が示唆されました。今後は、思春期に脳のどの領域からのシナプス入力が増えているのかを明らかにすることで、思春期に形成される脳回路の全体像を明らかにできるものと期待されます。ヒトを含む霊長類の脳で同様の仕組みがあるかどうかを確かめることも重要です。また、思春期における樹状突起スパインの形成過程や、ここで形成される神経回路に着目することで、統合失調症など、思春期に発症する精神疾患の病態解明が進むことが期待されます。

【参考図】

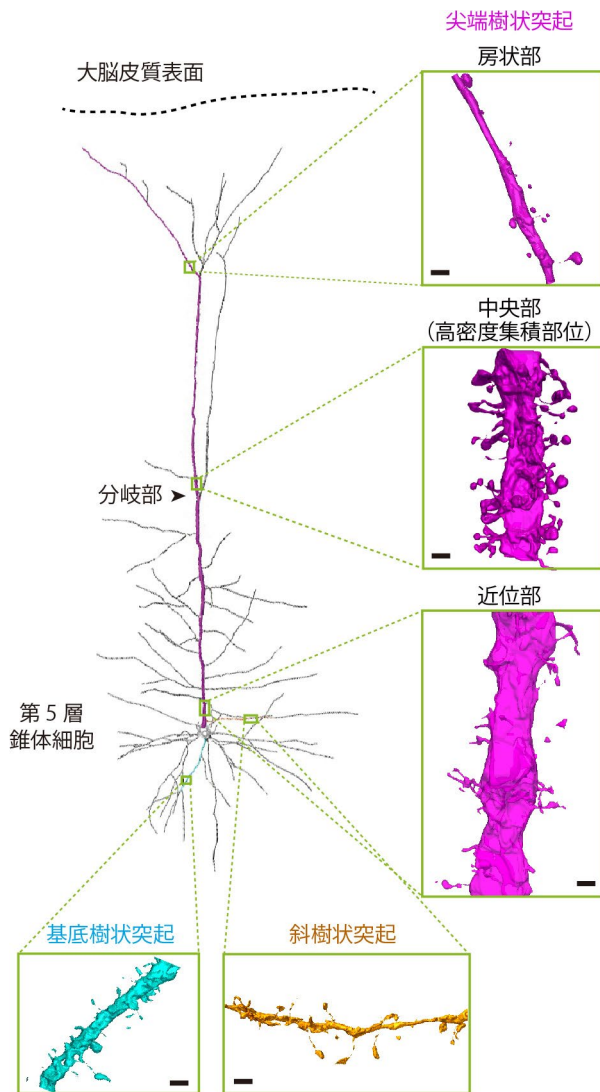


図2 大脳皮質第5層錐体細胞における樹状突起スパインの分布と高密度集積部位

本研究チームが2016年に発表した組織透明化試薬 SeeDB2 を使うと、脳組織を透明にし、分解能の高い超解像顕微鏡を使ってシナプスの微細形態を観察することができます。この手法を使って、大脳皮質体性感覚野の第5層錐体細胞の微細形態を網羅的に解析しました。基底樹状突起（及び斜樹状突起）は比較的細いため、観察が容易で、従来からよく研究されてきましたが、先端樹状突起は太いため、従来の蛍光顕微鏡で樹状突起スパインの形態を正確に捉えることは困難でした。今回、超解像顕微鏡を使って解析したところ、先端樹状突起の中央部には樹状突起スパインが非常に高密度に存在することが分かりました。

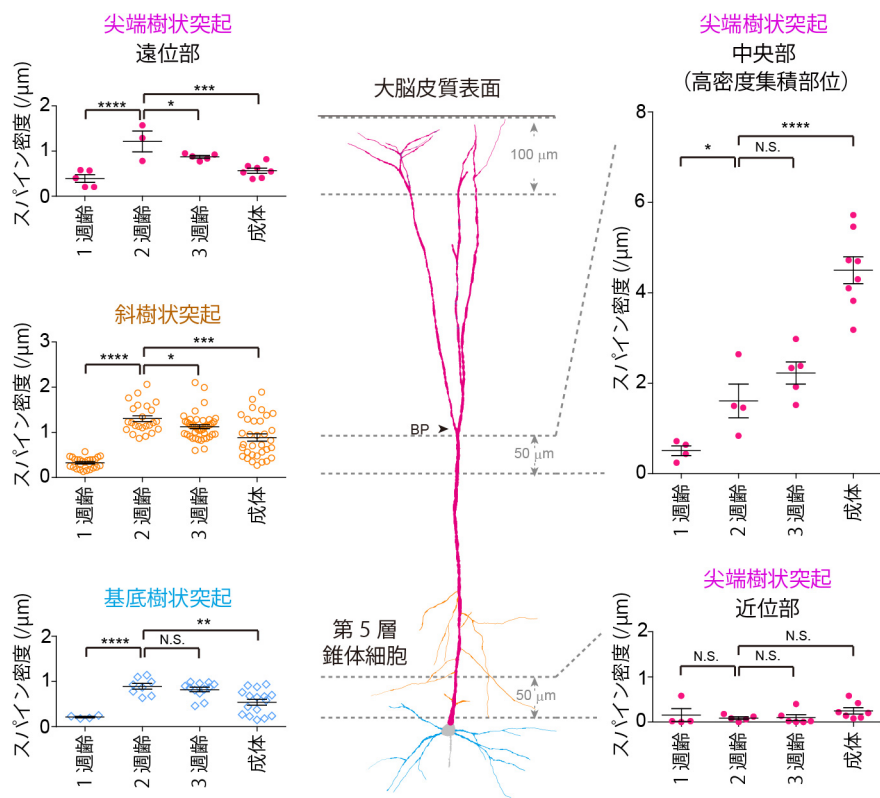


図3 樹状突起スパイン密度の発達過程

樹状突起スパインの高密度集積が発達過程でどのように作られるのかを調べるため、第5層錐体細胞における樹状突起スパインの密度について発達過程を通して解析しました。すべての樹状突起領域で、スパインは1週齢から2週齢（乳児期に相当）にかけて劇的に増加しました。その後の思春期（～8週齢まで）において、基底樹状突起など、多くの領域では、すでに知られているように、スパインの密度は徐々に低下しました。一方、先端樹状突起の中央部では、思春期にもスパイン密度が増加し続け、最終的に高密度集積部位ができることが分かりました。

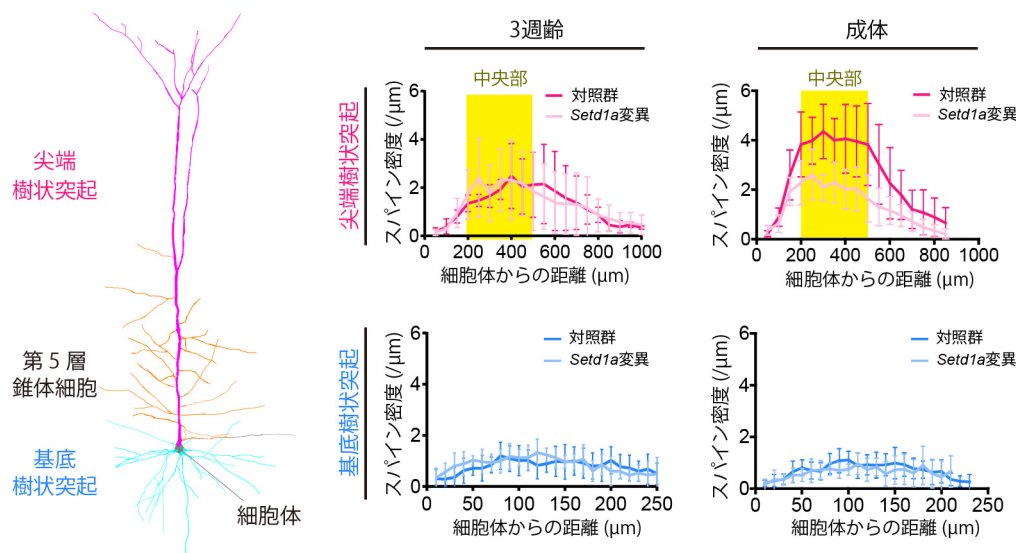


図4 統合失調症関連因子 *Setd1a* の変異による思春期特異的なスパイン形成の異常

ヒトにおいて統合失調症の発症と関連することが知られている *Setd1a* 遺伝子を第5層錐体細胞で欠損させ、スパイン密度の解析を行いました。3週齢のマウスでは基底樹状突起、先端樹状突起ともにスパイン密度は対照群と変わらなかったのに対し、成体マウスにおいては、先端樹状突起の中央部において、スパイン密度の低下が観察されました。この結果は、*Setd1a* 遺伝子の変異によって、思春期特異的なスパイン形成が損なわれたためであると考えられます。これと同様の結果は、ヒゲ感覚刺激遮断実験や *Grin1*, *Hivep2* といった他の統合失調症・知的障害関連遺伝子の変異によっても確認されました。

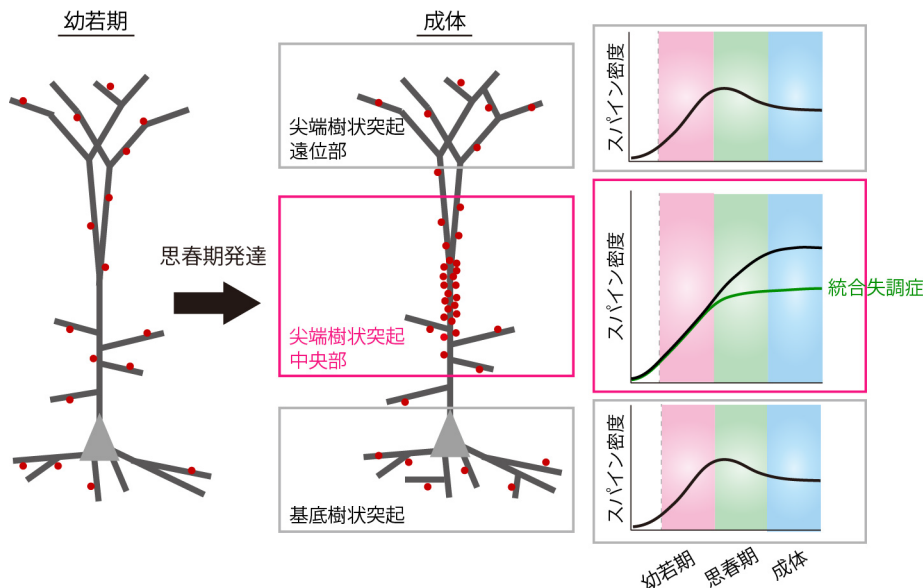


図5 発達過程におけるスパイン高密度集積部位の形成と高次脳機能発達モデル

大脳皮質の第5層錐体細胞において、幼若期には樹状突起スパイン（赤色）が比較的均一に形成されますが、その後の思春期において、先端樹状突起の中央部でのみスパインが高密度に形成されます。この場所は、基底樹状突起に入力される感覚刺激の情報と、先端樹状突起遠位部に入力される高次脳領域からの情報を統合する重要な場所であることが知られており、こうした情報統合の制御が発達過程で変化している可能性があります。また、思春期のスパイン形成が統合失調症関連因子の変異によって損なわれることから、思春期のスパイン形成不全が統合失調症などの精神疾患における脳機能異常に関わっている可能性が示唆されました。

【用語解説】

(※1) 統合失調症

精神疾患の一つで、幻覚や妄想といった認識のゆがみを生じる陽性症状と、意欲の感情の低下といった陰性症状、認知機能の低下が特徴的です。人口の1%程度が罹患するとされていますが、詳しいメカニズムはまだよく分かっていません。*Setd1a* や *Hivep2*, *Grin1* をはじめとする、いくつかの遺伝子の変異が発症リスクと関連することが分かっています。多くの場合、思春期以降に発症することが知られています。統合失調症は別の精神疾患を併発することも多く、*Setd1a* や *Hivep2*, *Grin1* の変異は知的障害とも関連があるとされています。

(※2) 第5層錐体細胞

大脳皮質は6層構造からなります。まず第4層で視床からの入力を受け取ると、その情報を第2/3層に送り、最終的には第5層錐体細胞が皮質内の様々な情報を統合して、皮質の外へと情報を出力します。従って、第5層錐体細胞は、大脳皮質における情報の統合と出力のためのハブとも言えます。

(※3) 樹状突起スパイン

神経細胞はシナプスという1 μm以下の微小な構造を介して情報のやりとりをしています。シナプスには、受け手となる神経細胞を活性化させる作用を持つ興奮性シナプスと、不活性化させる作用を持つ抑制性シナプスとがありますが、大脳皮質においては興奮性シナプスのほとんどが樹状突起スパインと呼ばれる、長さ1-2 μm、直径0.2-1 μmの小突起の先端に作られます。そこで、本研究では樹状突起スパインの大きさと分布を詳細かつ大規模に定量しました。

(※4) 尖端樹状突起・基底樹状突起

大脳皮質の錐体細胞には、細胞体から水平方向に伸びる基底樹状突起と、脳の表面に向かって伸びる尖端樹状突起とがあります。一般的に、基底樹状突起には視床からやってくる感覚情報が、尖端樹状突起にはより高次の脳領域からやってくる情報が入力されると考えられています。

(※5) 透明化試薬 SeeDB2

脳標本を薄切切片にすると、神経細胞の立体的な形態を調べることは難しくなってしまいます。厚みのある生体標本を使って神経細胞の形態を立体的に観察するため、近年、様々な組織透明化試薬が開発されてきました。本研究グループが以前の研究で開発した[透明化試薬 SeeDB2](#) は、脳標本内部をガラスと同じ高い屈折率に調整することができ、深部でも高い解像度で蛍光画像を取得することができます。

(※6) 超解像顕微鏡

可視光は 400-700 nm の波長を持つ電磁波です (1 nm は 1/1000 μm)。光には波としての性質があるため、光を使って波長より細かいものを観察することは困難でした。従来の蛍光顕微鏡では、水平方向の分解能は 200 nm 程度、深さ方向の分解能は 500 nm 程度であり、それより細かい構造を観察することは困難でした。超解像顕微鏡を用いると、それよりも細かい構造を蛍光で観察することができます。今回使用した超解像顕微鏡では、水平方向で 150 nm 程度、深さ方向で 300 nm 程度まで解像できるため、SeeDB2 と組み合わせることで、1 μm に満たない樹状突起スパインを正確に捉えることができました。

【謝辞】

本研究は日本医療研究開発機構 (AMED)「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト」(JP20dm0207055)、「脳とこころの研究推進プログラム (領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト)」(JP23wm0525012)、「脳神経科学統合プログラム」(JP25wm0625128)、日本学術振興会 (JSPS) 学術変革領域(A)「動的コネクトームに基づく脳機能創発機構の解明」(JP24H02308、JP24H02312)、日本科学技術振興機構 (JST) CREST (JPMJCR2021)、創発的研究支援事業 (JPMJFR230P)、次世代研究者育成プログラム (JPMJSP2136)、JSPS 科研費 (JP16H06456, JP17H06261, JP21K19355, JP21H00205, JP21H05696, JP19K06887, JP22K06446, JP22H05094, JP24H01289, JP25K02560, JP19K06886, JP24K02132, JP21H02140, JP22K18373, JP24K01702)、上原記念生命科学財団、住友財団、金原一郎記念医学医療振興財団、第一三共生命科学研究振興財団、ブレインサイエンス振興財団、鹿児島大学めぐみ会医学研究振興基金、理化学研究所の助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌：Science Advances

タイトル：Dendritic compartment-specific spine formation in layer 5 neurons underlies cortical circuit maturation during adolescence

著者名：Ryo Egashira, Meng-Tsen Ke, Nao Nakagawa-Tamagawa, Satoshi Fujimoto, Shigenori Inagaki, Tsuyoshi Takagi, Tsuyoshi Miyakawa, Yoshiaki Tagawa, and Takeshi Imai

(江頭諒、柯孟岑、玉川 (中川) 直、藤本聡志、稲垣成矩、高木豪、宮川剛、田川義晃、今井猛)

D O I : 10.1126/sciadv.adw8458

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 大学院医学研究院 疾患情報研究分野 教授 今井 猛（イマイ タケシ）

TEL：092-642-6090

Mail：imai.takeshi.457@m.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL：092-802-2130 FAX：092-802-2139

Mail：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

鹿児島大学広報センター

TEL：099-285-7035 FAX：099-285-3854

Mail：sbunsho@kuas.kagoshima-u.ac.jp

藤田学園 広報部

TEL：0562-93-2492

Mail：koho-pr@fujita-hu.ac.jp