

2026 年 8 月 20 日

報道関係者 各位

脳のシナプス構造と行動の個体差を結ぶ
— 胎生期バルプロ酸曝露後の前帯状皮質を深度別に解析 —

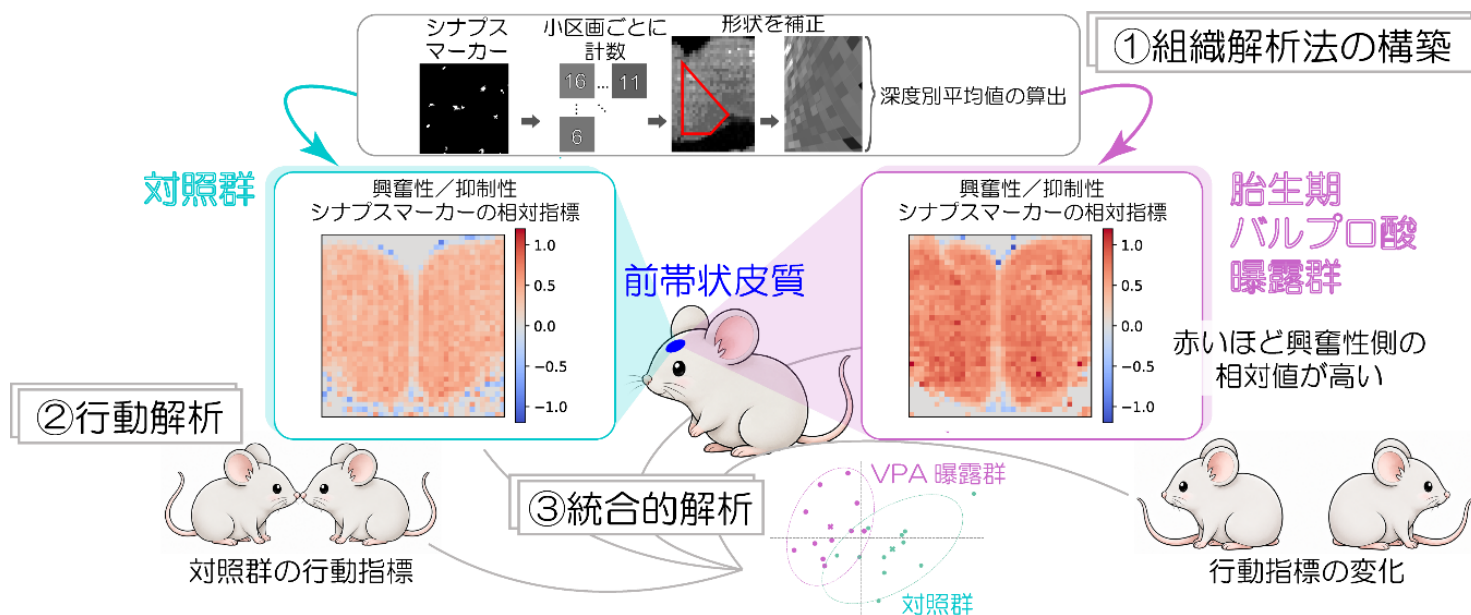
群馬大学大学院医学系研究科機能形態学分野の松室充玲さん（医学部医学科 4 年）、一ノ瀬聡太郎講師、岩崎広英教授の研究グループは、前帯状皮質^(※1)の形状差を補正し、皮質深度をそろえてシナプスマーカーを比較する組織解析法を構築しました。

本手法を用い、自閉スペクトラム症などの神経発達障害の研究に広く用いられる「胎生期バルプロ酸^(※2)曝露マウス」を解析した結果、興奮性^(※3)シナプスマーカーの変化に比べて、抑制性^(※3)シナプスマーカーが広範に低下しており、これらのプロファイルが行動の個体差と関連していることが示されました。

本研究成果は、2026 年 8 月に科学雑誌『Neuroscience』に掲載されました。

本研究は、皮質シナプス構造と行動を結ぶ研究基盤となり、将来、精神疾患や神経発達障害の病態理解や予防・治療法の開発につながると期待されます。

なお、本研究は JSPS 科学研究費補助金（科研費）JP24K09994（一ノ瀬）、JP22K06805（岩崎）、公益財団法人中外創薬科学財団の研究助成金 II（一ノ瀬）、および群馬大学重点支援プロジェクト（岩崎）の助成を受けて行われたものです。



前帯状皮質のシナプスマーカープロファイルは行動の個体差と関連する

1. 本件のポイント

- 皮質深度をそろえ、前帯状皮質を標準化して比較できる解析法を構築しました。
- 胎生期バルプロ酸曝露により、抑制性シナプスマーカーが広範に低下しました。
- 興奮性シナプスマーカーの変化は、抑制性マーカーより限定的でした。
- 前帯状皮質のシナプスマーカープロファイルは、行動の個体差と関連していました。

2. 本件の概要

本件では、マウス前帯状皮質（ACC）の形状差を補正し、皮質表面からの深さをそろえて興奮性・抑制性シナプスマーカーを比較する組織学的解析法を構築しました。

この手法を用いることで、自閉スペクトラム症などの神経発達障害の研究に広く用いられる「胎生期バルプロ酸（VPA）曝露雄性マウス」では、抑制性シナプスの足場タンパク質：gephyrin^(※4)の陽性シグナルが ACC の広い深度で低下している一方で、興奮性シナプスマーカー：PSD-95^(※5)の変化は比較的小さいことを明らかにしました。さらに、同一個体の脳組織データと行動データを統合した結果、これらのシナプスマーカーの分布傾向が行動の個体差と関連することが示されました。

自閉スペクトラム症などの神経発達障害では、脳内の神経を活性化させる働きをする**興奮性シナプス**と過剰な活動を抑える働きをする**抑制性シナプス**のバランスが崩れていることが、病態の大きな原因の一つと考えられています。

本研究は、モデルマウスの脳内で抑制性シナプスがどのように減っているかを、定量的に測定できる方法を確立した成果です。これにより、皮質シナプス構造の変化が神経回路機能や実際の行動にどう影響しているのかを可視化し、両者を結びつけて研究するための基盤を提供します。将来的には、精神疾患や神経発達障害の病態解明を進め、新たな予防・治療法の開発につながることが期待されます。

3. 研究の背景

脳の神経回路が安定して働きながら柔軟な行動を生み出すには、興奮性入力と抑制性入力が適切に協調する必要があります。この協調の乱れは、さまざまな神経発達障害や神経・精神疾患に関与すると考えられています。ただし、その実体は単純な「興奮の増加」に限らず、抑制の低下、興奮と抑制の同時変化など、脳領域・細胞種・発達段階・測定法によって異なります。前帯状皮質（ACC）は、認知制御、社会行動、情動調節、状況に応じた行動の切り替えに関わる大脳皮質領域です。一方、ACC は湾曲しており、切片の角度や採取位置によって皮質の見え方が変わるため、動物間で同じ深さのシナプス分布を定量的に比較することが容易ではありませんでした。

4. 研究内容

研究グループは、雄性 C57BL/6J マウスを用い、対照群と胎生期 VPA 曝露群の ACC におけるシナプスマーカーと行動を同一個体で解析しました。興奮性シナプス後部の代表的マーカーである PSD-95 と、抑制性シナプス後部の足場タンパク質 gephyrin を免疫組織化学染色で可視化し、顕微鏡観察を行いました。

1. ACC 全体を同じ深度座標で比較できる解析枠組みを構築

従来の一定領域だけを切り出す解析では、ACC の湾曲や切片角度の違いが測定値に影響する可能性があります。本研究では、透視変換により切片の傾きや台形状の変形を補正し、さらに対数変換を用いて皮質表面から白質側までの深度を標準化しました。

これにより、個体ごとに異なる ACC の形状を共通の深度座標へそろえ、シナプスマーカーの密度やシグナル強度を深さ方向に一貫して比較できる解析枠組みを構築しました。

2. gephyrin 陽性抑制性シナプスマーカーが広い深度で低下

胎生期 VPA 曝露群では、gephyrin 陽性シグナルが ACC の広い皮質深度にわたって低下しました。一方、PSD-95 陽性シグナルの変化は、gephyrin と比べて小さく、限られたものでした。興奮性・抑制性シナプスマーカーの相対的な指標も変化しましたが、これは主に抑制性マーカーの低下を反映していました。

3. シナプスマーカープロファイルと行動の個体差が関連

同じ個体について、社会性、作業記憶関連、不安関連および運動量に関する行動試験を行いました。胎生期 VPA 曝露群では、社会的相互作用および不安関連行動に変化がみられ、作業記憶関連指標の変化は比較的小さいものでした。組織学的指標と行動指標を個体単位で統合した主成分分析^(※6)などの多変量解析から、ACC のシナプスマーカープロファイルが行動のばらつきと関連することが示されました。

これにより、群平均の差だけでなく、個体差を含めて脳組織と行動の関係を捉えることが可能になりました。

5. 解釈上の注意

- 組織学的指標と行動指標の関係は関連性を示すものであり、因果関係を直接証明するものではありません。
- 解析対象は雄性マウスであり、ヒトの病態や臨床的な治療効果へ直接外挿することは現時点ではできません。

6. 用語解説

用語	説明
1)前帯状皮質 (ACC)	大脳皮質内側部に位置し、認知制御、社会行動、情動調節、行動の柔軟な切り替えなどに関与する脳領域。
2) バルプロ酸 (VPA)	抗てんかん薬・気分安定薬として用いられる薬剤。ヒトの疫学研究では、妊娠中の VPA 使用と、出生児の自閉スペクトラム症を含む神経発達障害リスクの上昇との関連が報告されている。胎生期 VPA 曝露げっ歯類は、こうした神経発達の変化を研究する実験モデルとして用いられる。

用語	説明
3)興奮性／抑制性 (E/I)	興奮性入力は神経細胞の活動を高める方向に、抑制性入力は活動を抑える方向に働く。両者の協調が神経回路の安定性に重要。
4) Gephyrin (ゲフィリン)	抑制性シナプス後部で GABA 受容体などを集積・保持する足場タンパク質。本研究では抑制性シナプスマーカーとして用いた。
5) PSD-95	興奮性シナプス後部に集積する足場タンパク質。本研究では興奮性シナプスマーカーとして用いた。
6) 主成分分析 (PCA)	多数の相関する測定項目を、データ全体のばらつきを表す少数の軸へ要約する多変量解析法。

7. 論文情報

論文名 : Standardized depth-resolved mapping of ACC synaptic markers reveals inhibitory marker alterations following prenatal VPA exposure

著 者 : Mirei Matsumuro ¹, Sotaro Ichinose ¹, Hirohide Iwasaki (1:共筆頭)

掲載誌 : Neuroscience

D O I : 10.1016/j.neuroscience.2026.08.014

研究費 : JSPS 科学研究費補助金 (科研費) JP24K09994 (一ノ瀬)、JP22K06805 (岩崎)、公益財団法人中外創薬科学財団研究助成金 II (一ノ瀬)、群馬大学重点支援プロジェクト (岩崎)

8. 関連リンク

群馬大学

<https://www.gunma-u.ac.jp/>

群馬大学医学系研究科

<https://www.med.gunma-u.ac.jp/>

【本件に関するお問合せ先】

群馬大学大学院医学系研究科 機能形態学講座 教授 岩崎 広英 (いわさき ひろひで)

【取材に関するお問合せ先】

群馬大学昭和地区事務部総務課企画・広報係

TEL : 027-220-7895 FAX : 027-220-7720

E-MAIL : m-koho@ml.gunma-u.ac.jp