

輝け次代の担い手たち

前頭前野ミエリン形成を司る小児期体験

牧之段 学

奈良県立医科大学精神医学講座

はじめに

ミエリンとは、末梢神経系のシュワン細胞や中枢神経系のオリゴデンドロサイトが形成する脂質に富んだ構造物であり、軸索の周囲を覆って軸索を電氣的に絶縁し、その伝導速度を飛躍的に高める。軸索伝導速度はその径が増大すればするほど速くなるため、無脊椎動物では軸索径を拡大させることで環境の変化に適応してきたが、脊椎動物ではより効率の高い軸索伝導を得るために軸索をミエリン化して対応してきた。主たる研究対象が脳である精神医学においては中枢神経系のミエリン形成を司るオリゴデンドロサイトについての研究がなされてきた。運動野においては新規のミエリン形成が巧緻運動獲得に必須であることが動物実験によって明らかにされており¹⁾、高次脳機能獲得にも新規ミエリン形成が必要である可能性は十分にあると考えられているが、その因果関係は不明なままである。

筆者は、2003年にミエリン研究を始めたが、当時はオリゴデンドロサイトやミエリンといえ、多発性硬化症や異染性白質ジストロフィーなどの神経内科的疾患での議論が主であり、精神医学においては2001年に慢性統合失調症患者の死後脳研究結果(前頭前野)の報告があった程度で²⁾、それらの知名度はきわめて低かった(注・現在も比較的低い)。ところが、同年に統合失調症患者死後脳(前頭前野)におけるオリゴデンドロサイト動態の異常がLancet誌やMolecular Psychiatry誌などに続けて報告され^{3,4)}、その後は、徐々に精神医学における知名度を上げていくことになった。また、ニューロイメージング技術の進歩により、ミエリ

ン形成を含めた軸索の形態解析が生体で可能となり、精神疾患の病巣として灰白質だけでなく白質も注目されるようになった。研究が進み、統合失調症のみならず、躁うつ病、うつ病、発達障害などの様々な精神疾患で白質異常が確認され、精神疾患病態への白質の関与は間違いなさそうであるものの、白質異常、より細かくいえば、オリゴデンドロサイトの動態やミエリン形成の異常がどのような精神機能、高次脳機能を障害させるのかは依然として明らかになっていない。

ミエリン形成は神経活動依存性であり、軸索に電気信号が流れるとオリゴデンドロサイトはその軸索にミエリンを形成するが⁵⁾、その厚さは軸索とオリゴデンドロサイトの相互作用より最適化される^{6,7)}。すなわち、内因・外因によらず、何らかの刺激によって特定の脳回路に電流が流れ、次にミエリンが形成されることで同回路がより活性化される。げっ歯類やヒトでは他者との交流によって前頭前野が活性化されるが^{8,9)}、少なくともマウスの適切な前頭前野ミエリン形成には社会的経験が必要であり、また前頭前野依存性の行動の獲得にも同部位のミエリン形成が必要であることが明らかに¹⁰⁾、幼若期社会的経験>前頭前野活性化>前頭前野ミエリン形成>前頭前野依存性の適切な行動、といった正常な行動を形成する過程についての仮説が示された。

小児期体験はさまざまな精神疾患の発症や病状に大きな影響を与えるが、本稿では、多くの精神疾患で認められる前頭前野のミエリン形成異常につき、小児期体験がその原因になりうるかなどを中心に論考して紹介する。

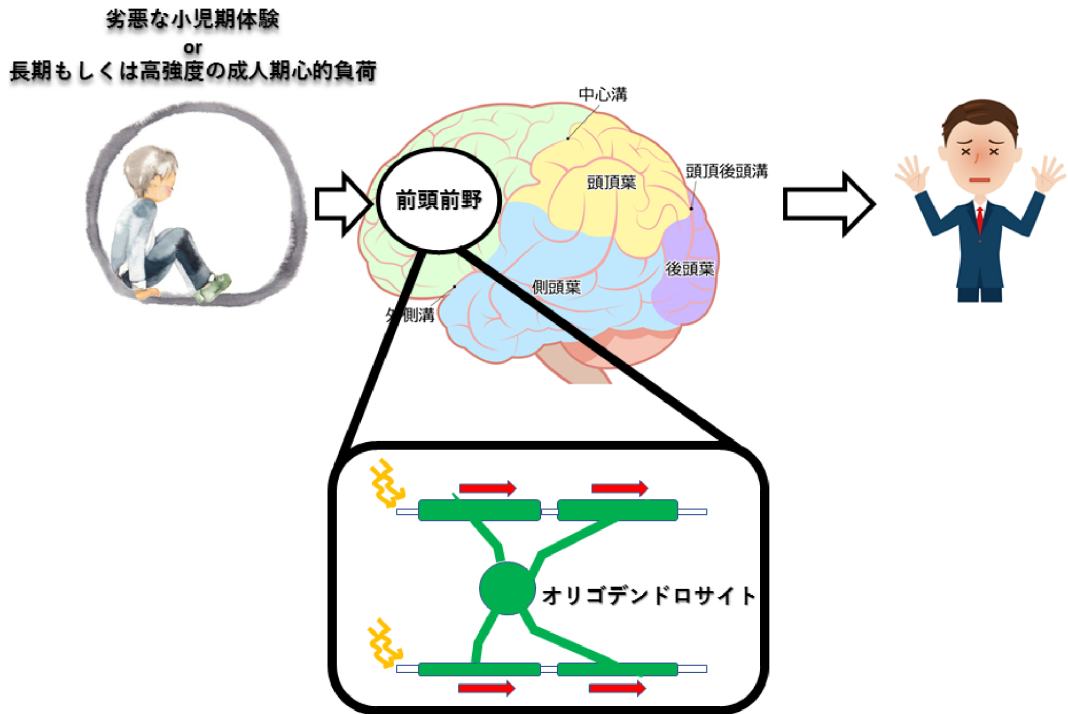


図1 社会的経験依存性前頭前野ミエリン形成と精神障害

前頭前野

前頭前野は思考や創造性を担う最高中枢で、個体発生的にはもっとも遅く成熟する部位であり、ヒトのミエリンは20歳台でも発達を続ける¹¹⁾。マウスの前頭前野では、生後21日目から35日目の期間にオリゴデンドロサイトが活発に発達することがわかっている¹⁰⁾。同部位が担う機能は、注意、ワーキングメモリ、社会性、情動、動機付け、反応抑制など多岐にわたる^{12, 13)}。ヒトの前頭前野は大きく3つの領域 (anterior cingulate cortex, dorsolateral prefrontal cortex, orbitofrontal cortex) に分けられ、マウスは2つの領域 (medial prefrontal cortex, orbitofrontal cortex) をもつ。マウスの medial prefrontal cortex はさらに anterior cingulate cortex, prelimbic cortex, infralimbic cortex の3領域に分けられ、anterior cingulate cortex は注意、共感性、疼痛、prelimbic cortex は恐怖記憶獲得、infralimbic cortex は恐怖記憶消去といった独自の機能をもっているが、社会性や記憶といった3領域に共通の

機能も担当している。

小児期体験と精神疾患

前頭前野機能は多くの精神疾患で共通して障害されるが、劣悪な小児期体験の有無は多くの精神疾患の発症や病状と関連する。1998年のFelittiらの報告以降、多数の成果が報告されたが、逆境的小児期体験 (adverse childhood experiences, ACEs) は、うつ病、アルコール依存症、違法薬物使用、自殺企図などを著明に増加させる¹⁴⁾。また、小児期に虐待などのトラウマ経験をもつと、統合失調症、躁うつ病、うつ病、ADHD、物質乱用、PTSDに罹患する割合も増加する^{15, 16)}。ルーマニアの孤児院研究により、劣悪な環境の孤児院で育てられた子どもらは、その後に温かい家庭で養育されても長期にわたってADHDやASD様の症状を呈すことも示されている¹⁷⁾。

小児期体験と前頭前野

MRIを用いた volumetry により、幼少期の虐待は前頭前野の容積を減少もしくは増大させることが明らかになっている¹⁸⁻²⁴。また、劣悪な環境で育った子どもらの前頭前野（腹内側部）と側頭葉前部（扁桃体）を結ぶ鉤状束や、前頭前野（前部帯状回）と海馬などを結ぶ帯状束などの性状が健常者と異なるという Diffusion Tensor Imaging (DTI) の研究結果が報告されている^{25, 26}。fMRIを用いた機能解析により、劣悪な小児期体験が前頭前野の機能低下を引き起こすことも示されている²⁷⁻²⁹。

小児期体験と前頭前野ミエリン形成

2017年には、小児期体験の前頭前野ミエリン形成への影響を示す2つの死後脳研究結果が報告されている。Tantiらは死後脳前頭前野（腹内側前頭前野）を解析し、劣悪な小児期体験の有無が同部位のオリゴデンドロサイトの細胞数などに影響を与えることを報告している³⁰。Lutzらは同様に、うつ症状を伴う自殺者の死後脳前頭前野（前部帯状回）を詳細に解析し、劣悪な小児期体験の有無によって同部位に存在するオリゴデンドロサイト核内のDNAメチル化の程度が異なることを確認した。また、同部位のミエリン形成障害は小さな径の軸索のみで障害されており³¹、大脳半球間や大脳半球内といった近位へ投射するネットワークの障害が示唆された。これらの知見は、前頭前野のオリゴデンドロサイト動態やミエリン形成の障害は、自殺時のうつ症状ではなく、小児期の体験に依存していることを示しており、小児期体験が後の前頭前野ミエリン形成に非常に重要であることがわかる。

幼若期社会的経験依存性の前頭前野ミエリン形成

筆者らは、マウスの幼若期社会的経験が前頭前野ミエリン形成に与える効果について検討してきた。マウスを生後21日目に離乳して以降1匹で飼育すると、離乳後に継続して4匹で飼育されたマ

ウスに比べ、社会性やワーキングメモリといった前頭前野依存性の行動が著明に障害されていた。また、前頭前野に存在するオリゴデンドロサイトの立体構造はその複雑さが低下し、ミエリンの厚さが薄くなっていた¹⁰。生後21日目から35日目まで隔離飼育し、以後4匹で飼育しても生後65日目では同様のミエリン形成異常が続いていたが、生後35日目以降の隔離飼育では同所見が得られなかった¹⁰。これらの結果は、社会的経験依存性の前頭前野ミエリン形成は同部位のオリゴデンドロサイトが活発に発達する時期に特異的であることを示している。オリゴデンドロサイトが顕著に発達する脱髄後の回復過程でも、同様に社会的経験依存性の前頭前野ミエリン形成が観察され³²、社会的経験依存性ミエリン形成の時期特異性が支持されている。ニューレグリン-ErbBシグナルはオリゴデンドロサイトの発達やミエリン形成に重要であることが知られているが、生後36日目以降にオリゴデンドロサイトでのみニューレグリン-ErbB3シグナルを阻害しても前頭前野のミエリン形成は障害されなかったが、生後19日目以降に同シグナルを阻害するとミエリンが菲薄化したことから¹⁰、生後21日目から35日目までが前頭前野のミエリン形成にとって特別な期間であることがうかがえる。Liuらも同様に幼若期の社会的経験が前頭前野のミエリン形成に大きな影響を与えることを報告しているが、彼らはより長期（8週間）の隔離飼育は成体でも前頭前野ミエリン形成を異常にさせると報告しており、筆者らが提唱した生後21日目から35日目までの期間は、社会的経験依存性の前頭前野ミエリン形成にとって絶対的ではなく、相対的に感受性の高い時期であると考えられる。2017年には、成体マウスへの繰り返される社会的敗北体験（14日間）も前頭前野のミエリン形成を障害すると報告され³³、短期間でもより強い社会的ストレスを受けると、成体マウスであっても前頭前野ミエリン形成は障害される。

前頭前野ミエリン形成の回復可能性

筆者らは、幼若期隔離飼育により生ずる前頭前

野のミエリン形成異常を、その後の他のマウスとの同居によって改善させられなかったが¹⁰⁾、Liuらは、成体マウスの隔離飼育(8週間)によって生ずる前頭前野のミエリン形成は、他のマウスとの同居により回復させられると報告している³⁴⁾。ミエリン形成異常を作り出す隔離時期の違いがこの結果の相違を生んでいると推定されるが、詳細な機序は不明なままである。筆者らは、幼若期隔離飼育で生ずる前頭前野ミエリン形成を回復させる方法について検討した。当初は、幼若期に隔離されたマウス同士を同居させてミエリン解析を行っていたが、幼若期に隔離されたマウスと複数匹で飼育されたマウスを同居させたところ、幼若期隔離マウスの前頭前野ミエリン形成異常は回復し、前頭前野機能も部分的にはあるが改善することが明らかになった^{8, 35)}。この実験結果から、隔離マウス同士の同居と、隔離マウスと複数匹飼育マウスの同居では、それぞれのマウスは異なる社会的経験をj得ていると考えられた。Endoらは多個体社会行動解析を行い、この仮説を支持する実験結果を報告している。隔離マウス同士4匹、複数匹飼育マウス同士4匹、隔離マウス2匹と複数匹飼育マウス2匹の合計4匹、を同居させた3群の長期間社会行動解析をしたところ、予想通りそれぞれの社会行動が異なっていた³⁶⁾。また、自閉症モデルマウスのBTBRマウスは社会行動および前頭前野のミエリン形成が障害されているが、生後21日目から65日目までの間に社会性が高いC57BL/6Jマウスと同居させるとその社会行動異常の改善のみならず³⁷⁾、前頭前野のミエリン形成異常も回復させられることが明らかにされた³⁸⁾。さらに、BTBRマウスとC57BL/6Jマウスの社会行動を上述の多個体社会行動解析によって同様に検討したところ、BTBRマウスとC57BL/6Jマウスの同居は、BTBRマウス同士やC57BL/6Jマウス同士の同居とは異なる社会行動パターンを生み出すことも明らかにした。これらの結果は、社会的経験の質が前頭前野のミエリン形成には大切であることを示しており、たとえネグレクトなどの虐待を受けたあとであっても、環境調整や認知リハビリテーション³⁹⁾などにより社会的経験を調整することで、前

頭前野のミエリン形成を変化させ、精神疾患の治療につなげられる可能性を示唆している。

おわりに

児童虐待などの劣悪な小児期体験は、成人が思うさまざまな精神疾患においてリスクとなり得ること、さらにはそのリスクが次世代にまで継承されてしまう可能性を示す報告も集積されつつある。厚生労働省によると、平成29年度の児童相談所相談対応件数は13万3778件であり、過去最高であった平成28年度の12万2578件を大きく上回り、増加の一途をたどっている。被虐待児研究は盛んに行われているが、依然として生物学的な病態生理に不明な点が多い。筆者は幼若期の社会的経験が前頭前野のミエリン形成および前頭前野依存性の行動を変化させることをみつけ、その後はそれらの回復方法を探索してきた。現在は動物モデル研究に加え、小児期体験が自閉スペクトラム症をはじめとした精神疾患の発症や病状にどのような影響を与えるのか、そして各脳回路のミエリン形成がそれらの病態生理にどのような役割を担っているのかなどを明らかにすべく、ニューロイメージングやマクロファージを用いた研究などを行っている。また、動物モデルから得られた脳の可塑性についての知見などをフル活用し、仮に小児期体験が適切でなかった場合でも、脳機能や免疫機能を回復させられる方法(運動、磁気刺激、認知リハビリテーションなど)をみつけようとしている。

謝辞

本稿で紹介した動物モデル実験は、奈良県立医科大学第二解剖学講座(和中明生教授ラボ)、同第一解剖学講座(西真弓教授ラボ)、ハーバード大学ボストン小児病院神経生物学センター(Gabriel Corfas教授ラボ)の先生方の多大なるご指導をいただき成し遂げられました。基礎研究および臨床研究を根気よく指導して下さい、米国留学をつよく勧めてくださった奈良県立医科大学精神医学講

座の岸本年史教授ならびに医局員の先生方に、この場を借りて厚く御礼申し上げます。また、本稿執筆の機会を与えて下さった出版・広報委員の先生方に心より感謝いたします。

文 献

- 1) McKenzie IA, Ohayon D, Li H, de Faria JP, Emery B, Tohyama K, Richardson WD. Motor skill learning requires active central myelination. *Science*, 346(6207), 318–322 (2014).
- 2) Hakak Y, Walker JR, Li C, Wong WH, Davis KL, Buxbaum JD, Haroutunian V, Fienberg AA. Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98(8), 4746–4751 (2001).
- 3) Tkachev D, Mimmack ML, Ryan MM, Wayland M, Freeman T, Jones PB, Starkey M, Webster MJ, Yolken RH, Bahn S. Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet*, 362(9386), 798–805 (2003).
- 4) Flynn SW, Lang DJ, Mackay AL, Goghari V, Vavasour IM, Whittall KP, Smith GN, Arango V, Mann JJ, Dwork AJ, Falkai P, Honer WG. Abnormalities of myelination in schizophrenia detected in vivo with MRI, and post-mortem with analysis of oligodendrocyte proteins. *Mol Psychiatry*, 8(9), 811–820 (2003).
- 5) Wake H, Lee PR, Fields RD. Control of local protein synthesis and initial events in myelination by action potentials. *Science*, 333(6049), 1647–1651 (2011).
- 6) Toritsuka M, Makinodan M, Kishimoto T. Social Experience-Dependent Myelination: An Implication for Psychiatric Disorders. *Neural Plast*, 2015, 465345 (2015).
- 7) Chomiak T, Hu B. What is the optimal value of the g-ratio for myelinated fibers in the rat CNS? A theoretical approach. *PLoS One*, 4(11), e7754 (2009).
- 8) Makinodan M, Ikawa D, Yamamuro K, Yamashita Y, Toritsuka M, Kimoto S, Yamauchi T, Okumura K, Komori T, Fukami SI, Yoshino H, Kanba S, Wanaka A, Kishimoto T. Effects of the mode of re-socialization after juvenile social isolation on medial prefrontal cortex myelination and function. *Sci Rep*, 7(1), 5481 (2017).
- 9) Grossmann T. The role of medial prefrontal cortex in early social cognition. *Front Hum Neurosci*, 7, 340 (2013).
- 10) Makinodan M, Rosen KM, Ito S, Corfas G. A critical period for social experience-dependent oligodendrocyte maturation and myelination. *Science*, 337(6100), 1357–1360 (2012).
- 11) Smaers JB, Gomez-Robles A, Parks AN, Sherwood CC. Exceptional Evolutionary Expansion of Prefrontal Cortex in Great Apes and Humans. *Curr Biol*, 27(10), 1549 (2017).
- 12) Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*, 24(1), 167–202 (2001).
- 13) Ochsner KN, Gross JJ. The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci*, 9(5), 242–249 (2005).
- 14) Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF, Spitz AM, Edwards V, Koss MP, Marks JS. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med*, 14(4), 245–258 (1998).
- 15) Brietzke E, Kauer Sant'anna M, Jackowski A, Grassi-Oliveira R, Bucker J, Zugman A, Mansur RB, Bressan RA. Impact of childhood stress on psychopathology. *Rev Bras Psiquiatr*, 34(4), 480–488 (2012).
- 16) Sugaya L, Hasin DS, Olfson M, Lin KH, Grant BF, Blanco C. Child physical abuse and adult mental health: A national study. *J Trauma Stress*, 25(4), 384–392 (2012).
- 17) Sonuga-Barke EJS, Kennedy M, Kumsta R, Knights N, Golm D, Rutter M, Maughan B, Schlotz W, Kreppner J. Child-to-adult neurodevelopmental and mental health trajectories after early life deprivation: The young adult follow-up of the longitudinal English and Romanian Adoptees study. *Lancet*, 389(10078), 1539–1548 (2017).
- 18) De Bellis MD, Baum AS, Birmaher B, Keshavan MS, Eccard CH, Boring AM, Jenkins FJ, Ryan ND. A.E. Bennett Research Award. Developmental traumatology. Part I: Biological stress systems. *Biol Psychiatry*,

- 45(10), 1259–1270 (1999).
- 19) De Bellis MD, Broussard ER, Herring DJ, Wexler S, Moritz G, Benitez JG. Psychiatric co-morbidity in caregivers and children involved in maltreatment: A pilot research study with policy implications. *Child Abuse Negl*, 25(7), 923–944 (2001).
 - 20) De Bellis MD, Hall J, Boring AM, Frustaci K, Moritz G. A pilot longitudinal study of hippocampal volumes in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 50(4), 305–309 (2001).
 - 21) Richert KA, Carrion VG, Karchemskiy A, Reiss AL. Regional differences of the prefrontal cortex in pediatric PTSD: An MRI study. *Depress Anxiety*, 23(1), 17–25 (2006).
 - 22) Hanson JL, Chung MK, Avants BB, Shirtcliff EA, Gee JC, Davidson RJ, Pollak SD. Early stress is associated with alterations in the orbitofrontal cortex: A tensor-based morphometry investigation of brain structure and behavioral risk. *J Neurosci*, 30(22), 7466–7472 (2010).
 - 23) Tomoda A, Suzuki H, Rabi K, Sheu YS, Polcari A, Teicher MH. Reduced prefrontal cortical gray matter volume in young adults exposed to harsh corporal punishment. *Neuroimage*, 47(Suppl 2), T66–T71 (2009).
 - 24) Andersen SL, Tomada A, Vincow ES, Valente E, Polcari A, Teicher MH. Preliminary evidence for sensitive periods in the effect of childhood sexual abuse on regional brain development. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 20(3), 292–301 (2008).
 - 25) Eluvathingal TJ, Chugani HT, Behen ME, Juhász C, Muzik O, Maqbool M, Chugani DC, Makki M. Abnormal brain connectivity in children after early severe socioemotional deprivation: A diffusion tensor imaging study. *Pediatrics*, 117(6), 2093–2100 (2006).
 - 26) Choi J, Jeong B, Rohan ML, Polcari AM, Teicher MH. Preliminary evidence for white matter tract abnormalities in young adults exposed to parental verbal abuse. *Biol Psychiatry*, 65(3), 227–234 (2009).
 - 27) Chugani HT, Behen ME, Muzik O, Juhász C, Nagy F, Chugani DC. Local brain functional activity following early deprivation: A study of postinstitutionalized Romanian orphans. *Neuroimage*, 14(6), 1290–1301 (2001).
 - 28) Carrion VG, Weems CF, Reiss AL. Stress predicts brain changes in children: A pilot longitudinal study on youth stress, posttraumatic stress disorder, and the hippocampus. *Pediatrics*, 119(3), 509–516 (2007).
 - 29) Mueller SC, Maheu FS, Dozier M, Peloso E, Mandell D, Leibenluft E, Pine DS, Ernst M. Early-life stress is associated with impairment in cognitive control in adolescence: An fMRI study. *Neuropsychologia*, 48(10), 3037–3044 (2010).
 - 30) Tanti A, Kim JJ, Wakid M, Davoli MA, Turecki G, Mechawar N. Child abuse associates with an imbalance of oligodendrocyte-lineage cells in ventromedial prefrontal white matter. *Mol Psychiatry*, 23(10), 2018–2028 (2018).
 - 31) Lutz PE, Tanti A, Gasecka A, Barnett-Burns S, Kim JJ, Zhou Y, Chen GG, Wakid M, Shaw M, Almeida D, Chay MA, Yang J, Larivière V, M' Boutchou MN, van Kempen LC, Yerko V, Prud' homme J, Davoli MA, Vaillancourt K, Théroux JF, Bramoullé A, Zhang TY, Meaney MJ, Ernst C, Côté D, Mechawar N, Turecki G. Association of a History of Child Abuse With Impaired Myelination in the Anterior Cingulate Cortex: Convergent Epigenetic, Transcriptional, and Morphological Evidence. *Am J Psychiatry*, 174(12), 1185–1194 (2017).
 - 32) Makinodan M, Ikawa D, Miyamoto Y, Yamauchi J, Yamamuro K, Yamashita Y, Toritsuka M, Kimoto S, Okumura K, Yamauchi T, Fukami SI, Yoshino H, Wanaka A, Kishimoto T. Social isolation impairs remyelination in mice through modulation of IL-6. *FASEB J*, 30(12), 4267–4274 (2016).
 - 33) Lehmann ML, Weigel TK, Elkahloun AG, Herkenham M. Chronic social defeat reduces myelination in the mouse medial prefrontal cortex. *Sci Rep*, 7(1), 46548 (2017).
 - 34) Liu J, Dietz K, DeLoyht JM, Pedre X, Kelkar D, Kaur J, Vialou V, Lobo MK, Dietz DM, Nestler EJ, Dupree J, Casaccia P. Impaired adult myelination in the prefrontal cortex of socially isolated mice. *Nat Neurosci*, 15(12), 1621–1623 (2012).
 - 35) Yamamuro K, Yoshino H, Ogawa Y, et al. Social Isolation During the Critical Period Reduces Synaptic and Intrinsic Excitability of a Subtype of Pyramidal Cell in

- Mouse Prefrontal Cortex. *Cereb Cortex*, 28, 998–1010 (2018).
- 36) Endo N, Ujita W, Fujiwara M, Miyauchi H, Mishima H, Makino Y, Hashimoto L, Oyama H, Makinodan M, Nishi M, Tohyama C, Kakeyama M. Multiple animal positioning system shows that socially-reared mice influence the social proximity of isolation-reared cagemates. *Communications Biology*, 1(1), 225 (2018).
- 37) Yang M, Perry K, Weber MD, Katz AM, Crawley JN. Social peers rescue autism-relevant sociability deficits in adolescent mice. *Autism Res*, 4(1), 17–27 (2011).
- 38) Makinodan M, Okumura K, Ikawa D, Yamashita Y, Yamamuro K, Toritsuka M, Kimoto S, Yamauchi T, Komori T, Kayashima Y, Yoshino H, Wanaka A, Kishimoto T. Effects of cross-rearing with social peers on myelination in the medial prefrontal cortex of a mouse model with autism spectrum disorder. *Heliyon*, 3(11), e00468 (2017).
- 39) Morimoto T, Matsuda Y, Matsuoka K, Yasuno F, Ikebuchi E, Kameda H, Taoka T, Miyasaka T, Kichikawa K, Kishimoto T. Computer-assisted cognitive remediation therapy increases hippocampal volume in patients with schizophrenia: A randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*, 18(1), 83 (2018).