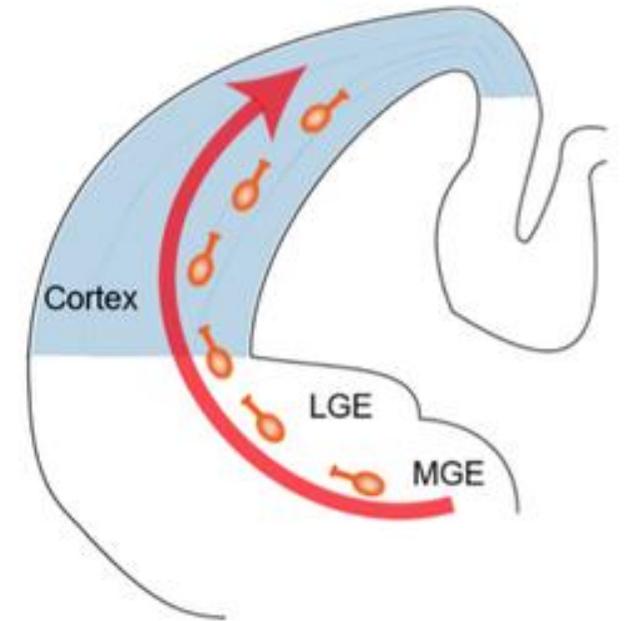
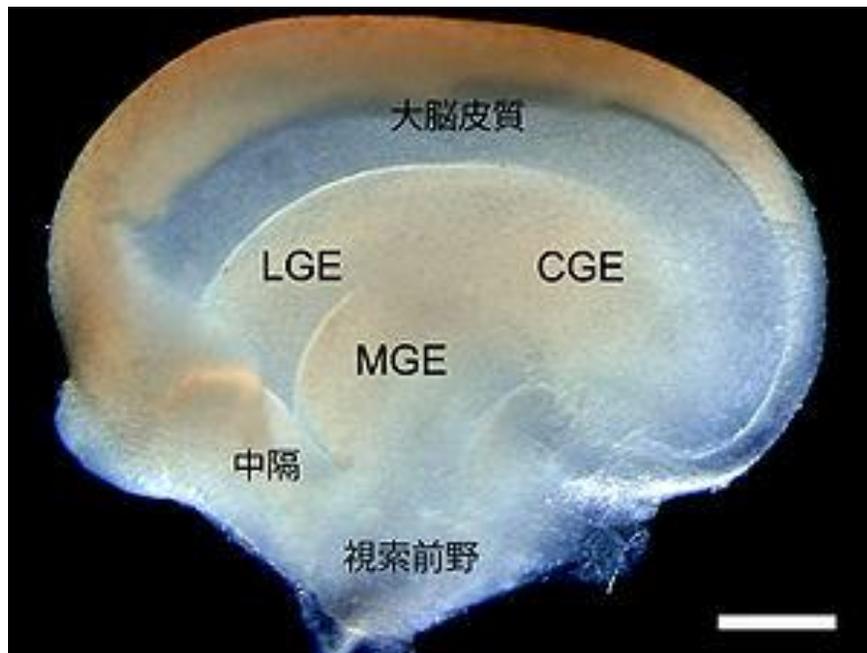
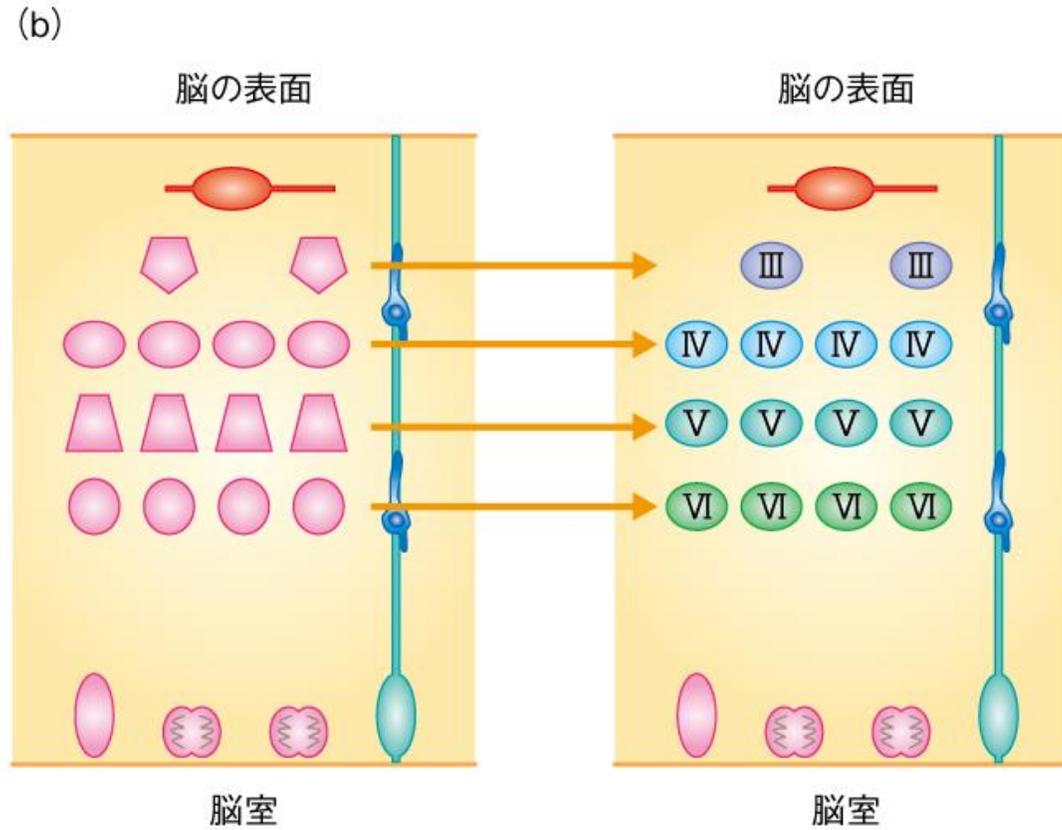
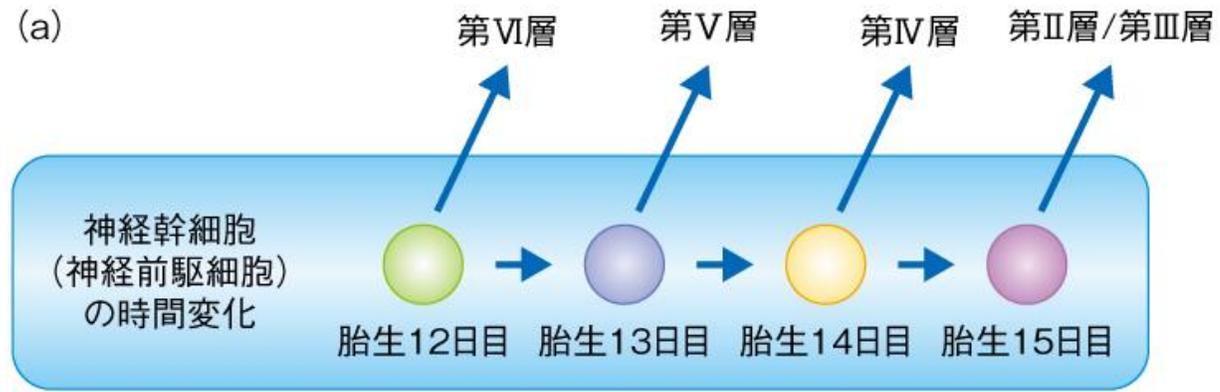


大脳皮質介在ニューロンの発生

- ◆ 錐体細胞 … 脳室帯から生じる
- ◆ 介在ニューロン … 終脳胞から生じる
 - 内側基底核原基 (MGE)
 - 尾側基底核原基 (CGE)



← E13.5 マウス大脳半球を内側から見た図



大脳皮質介在ニューロンの発生

内側基底核原基 (MGE)

パルブアルブミン(Pvalb)陽性抑制性神経細胞

ソマトスタチン(Sst)陽性抑制性神経細胞

尾側基底核原基 (CGE)

リーリン(Reelin)単独陽性抑制性神経細胞

VIP陽性抑制性神経細胞

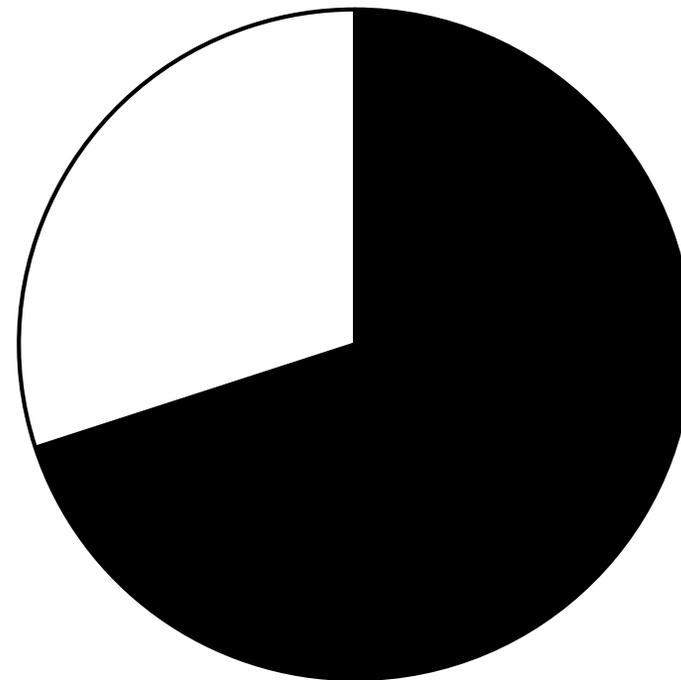
大脳皮質介在ニューロンの発生

介在ニューロンに占める割合

Reelin陽性抑制性神経細胞
VIP陽性抑制性神経細胞

E12で発生が開始
E16で発生がピーク

VI~Iにインサイドアウト
パターンで配置

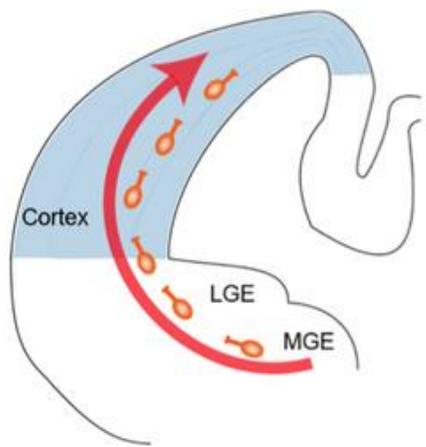


■ MGB □ CGB

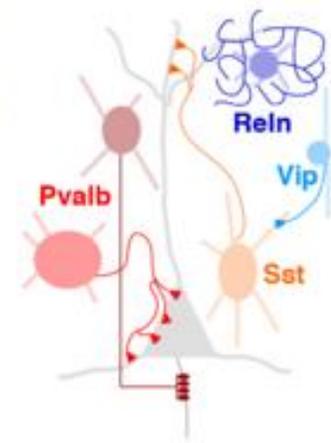
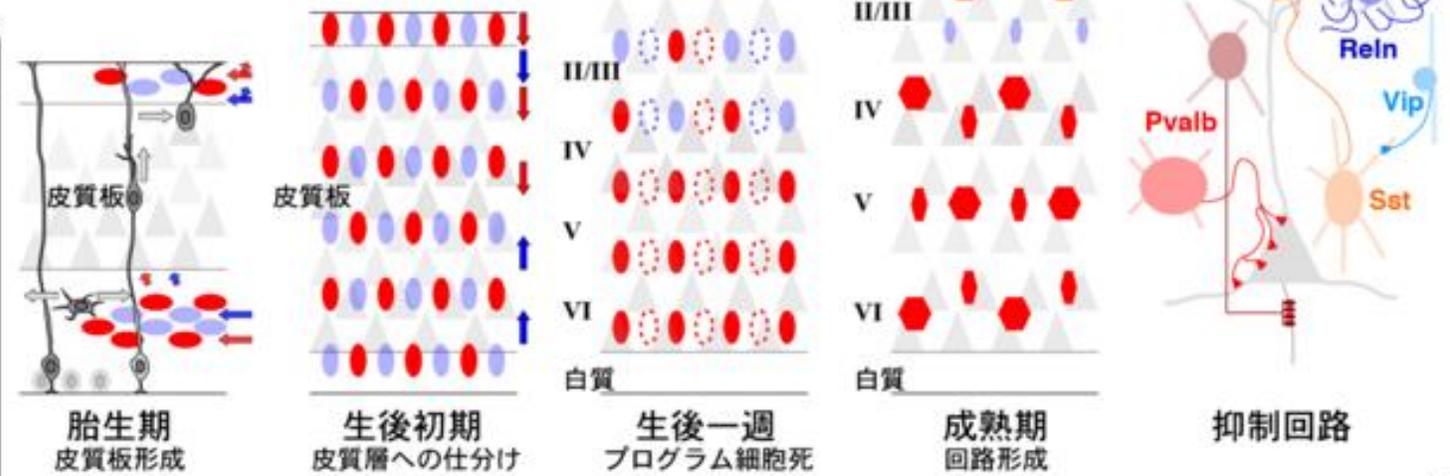
Pvalb陽性抑制性神経細胞
Sst陽性抑制性神経細胞

E9で発生が開始
E13で発生がピーク

VI~IIにインサイドアウト
パターンで配置

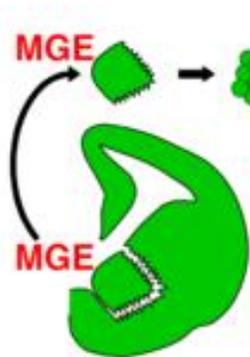


正常発生

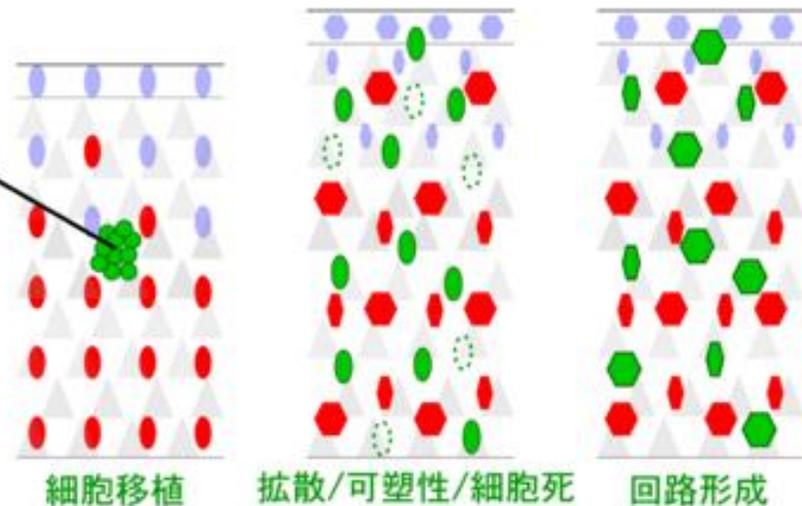


興奮性ニューロン
▲
抑制性ニューロン
● MGE由来
● CGE由来

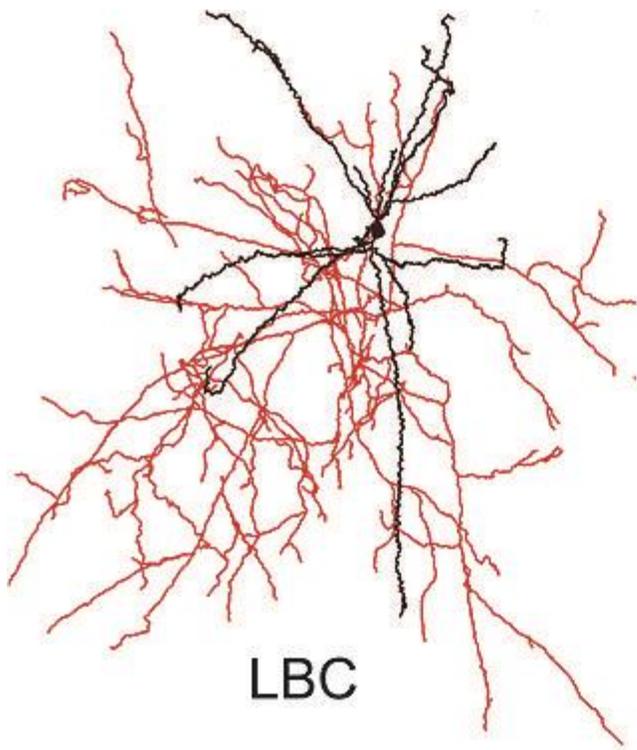
介在ニューロンの移植



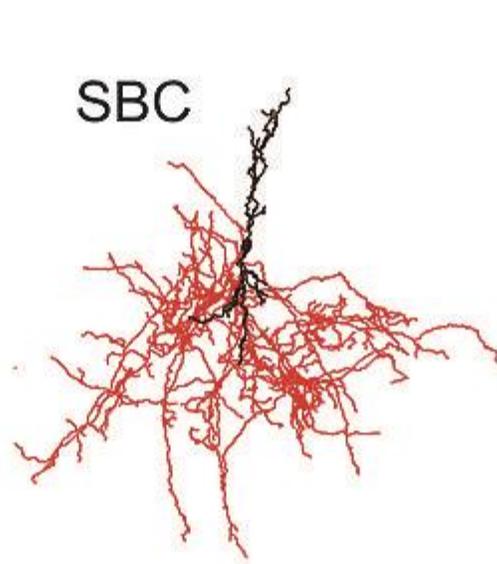
未分化抑制細胞の移植



介在ニューロンの移動はP7には完了する

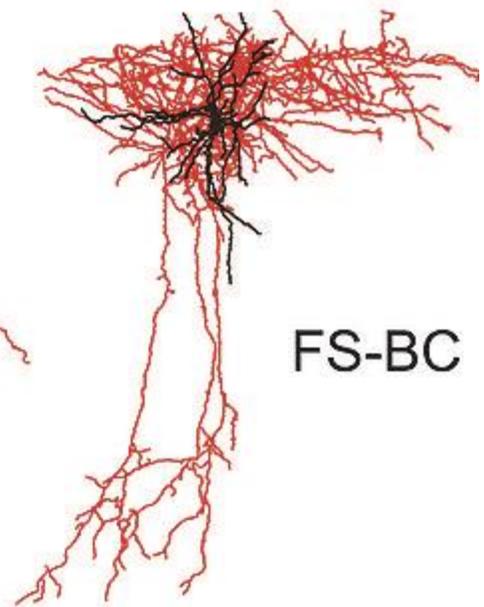


LBC

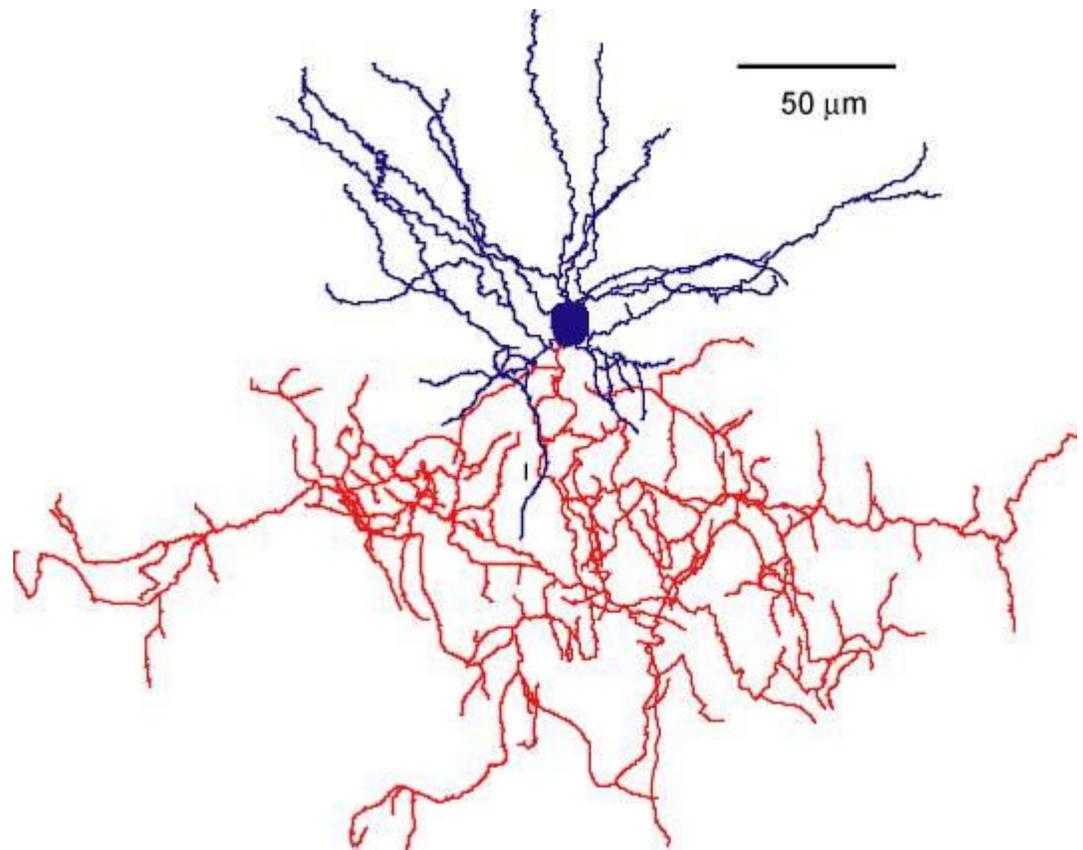


SBC

150μm



FS-BC



50 μm

上：バスケット細胞
細胞体付近を抑制

右：シャンデリア細胞
軸索を抑制

パルブアルブミンとは

Parvalbumin (PV) is a **calcium binding protein** expressed in specific muscle fibers and fast-firing neurons. PV consists of a single, unbranched chain of linked amino acids and belongs to a larger group of EF hand proteins. Studies have demonstrated that parvalbumin acts in the decay of calcium in the contraction/ relaxation cycle of fast twitch muscles. This data has shown a positive correlation between the rate of relaxation and the concentration of parvalbumin. Parvalbumin is also expressed in a specific population of GABAergic interneurons which are thought to play a role in **maintaining the balance between excitation and inhibition in the cortex** as well as the hippocampus. In amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients, parvalbumin immunoreactivity is specifically absent from neuron populations lost early in ALS.

大脳皮質パルブアルブミン陽性ニューロンと統合失調症の認知機能障害（坪本ら, 2017）

パルブアルブミン（parvalbumin, PV）を発現する PV ニューロンは、抑制性ニューロンのサブタイプである。個々の PV ニューロンは、近傍および離れた領域にある多くの錐体ニューロンから収束的に興奮性シナプスを受け、近傍の数百に上る錐体ニューロンの細胞体に強力な抑制性シナプスを形成しそれらの発火のタイミングを制御する。また、お互いに抑制性シナプスを形成する PV ニューロン群は周期的に同期発火する。このような特性により、PV ニューロンは周期性を持った神経活動（オシレーション）の形成とその領域間の同期を担っている。

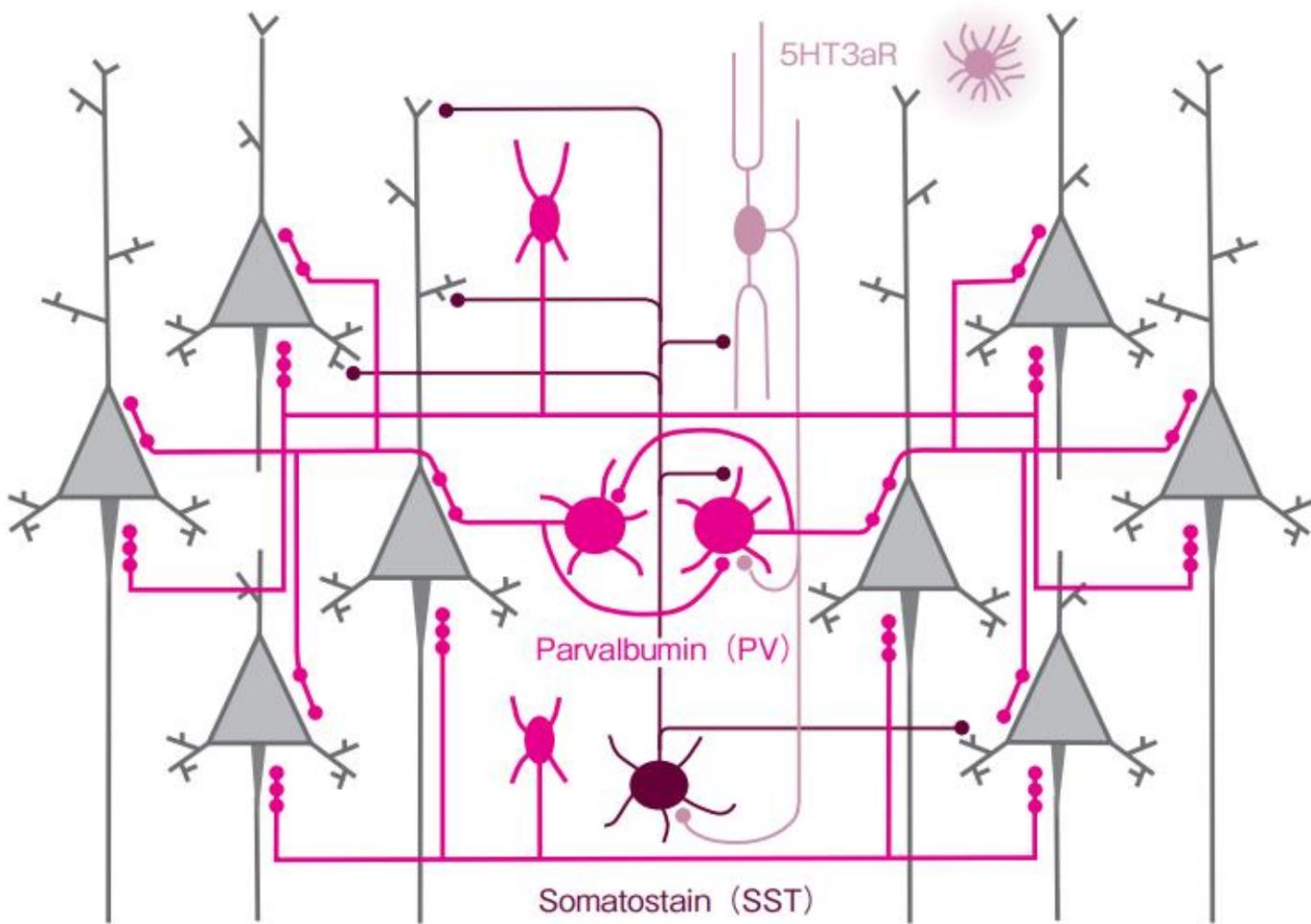
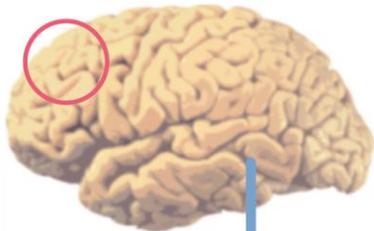
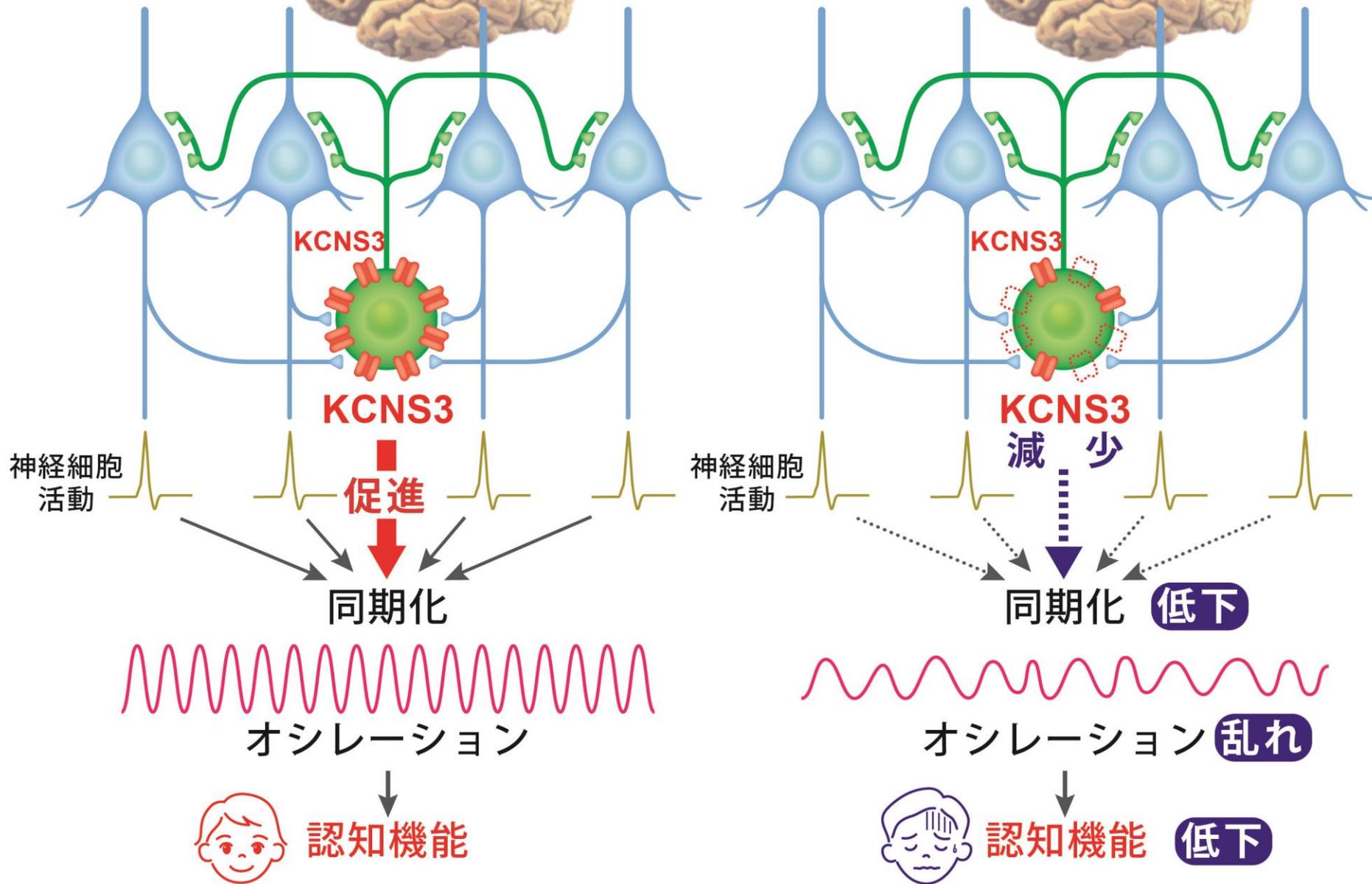
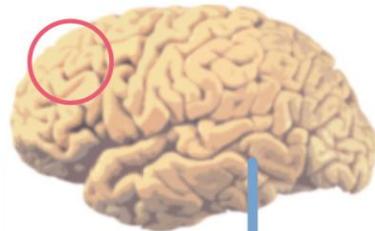


図1 大脳皮質GABAニューロンのサブグループ⁵⁵⁾
 parvalbumin (PV) 陽性ニューロンは、お互いに抑制性シナプスを形成し、錐体ニューロン (灰色) の細胞体および軸索起始部 (axon initial segment) に抑制性シナプスを形成する。somatostatin (SST) 陽性ニューロンは、錐体ニューロンの樹状突起と SST ニューロン以外の GABA ニューロンに抑制性シナプスを形成する。5HT3aR 陽性ニューロンは、PV ニューロンおよび SST ニューロンに抑制性シナプスを形成し、その一部は GABA を細胞外スペースに放出しシナプス外 GABA 伝達に関与する。

健常者
大脳皮質



統合失調症患者
大脳皮質



統合失調症の成因及び病態

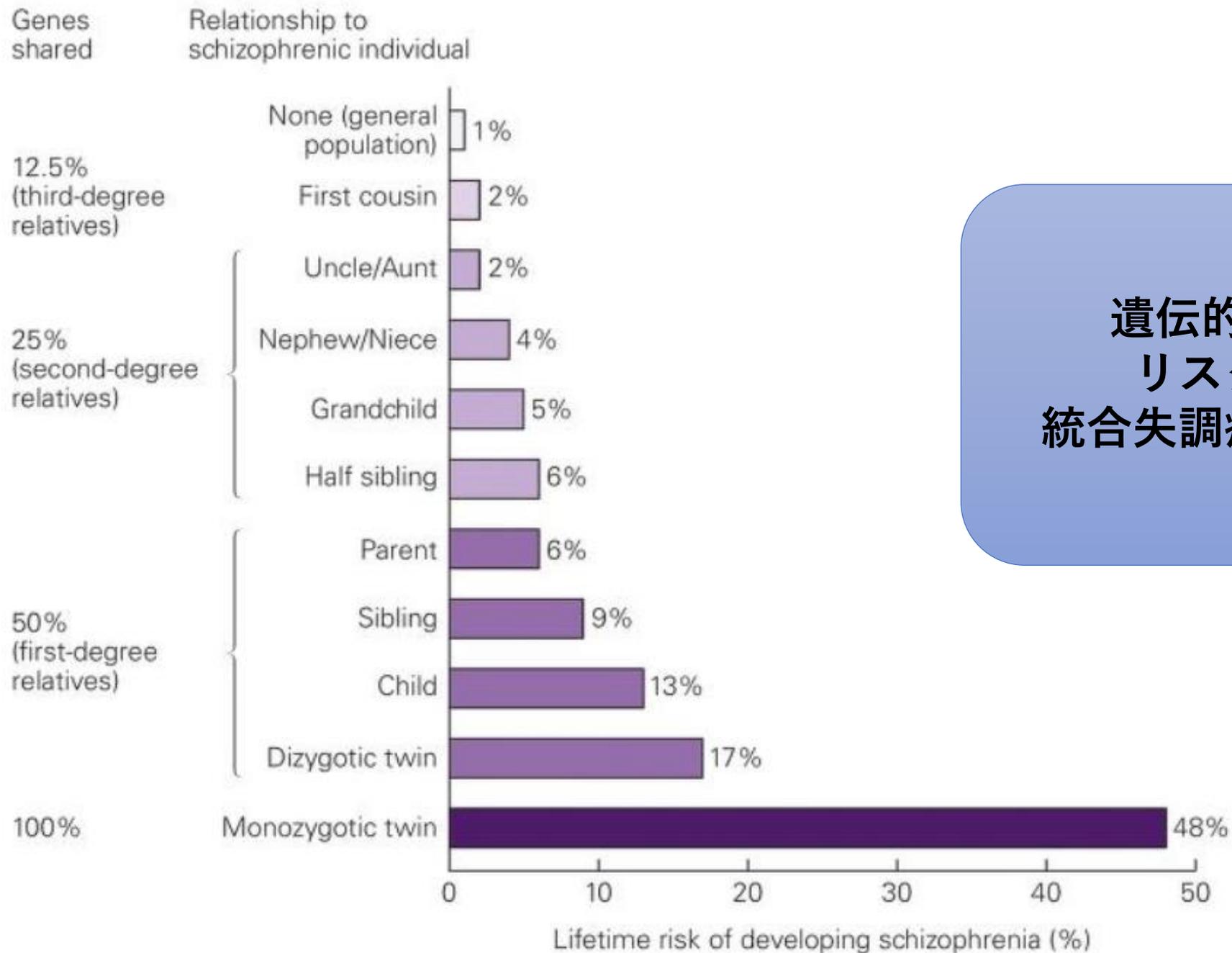
◆ schizo(分裂) + phrenia(精神)

個々の精神機能を統合する機能が障害されている

◆ 統合失調症では青年期にシナプスの刈り込みが過剰に起こる

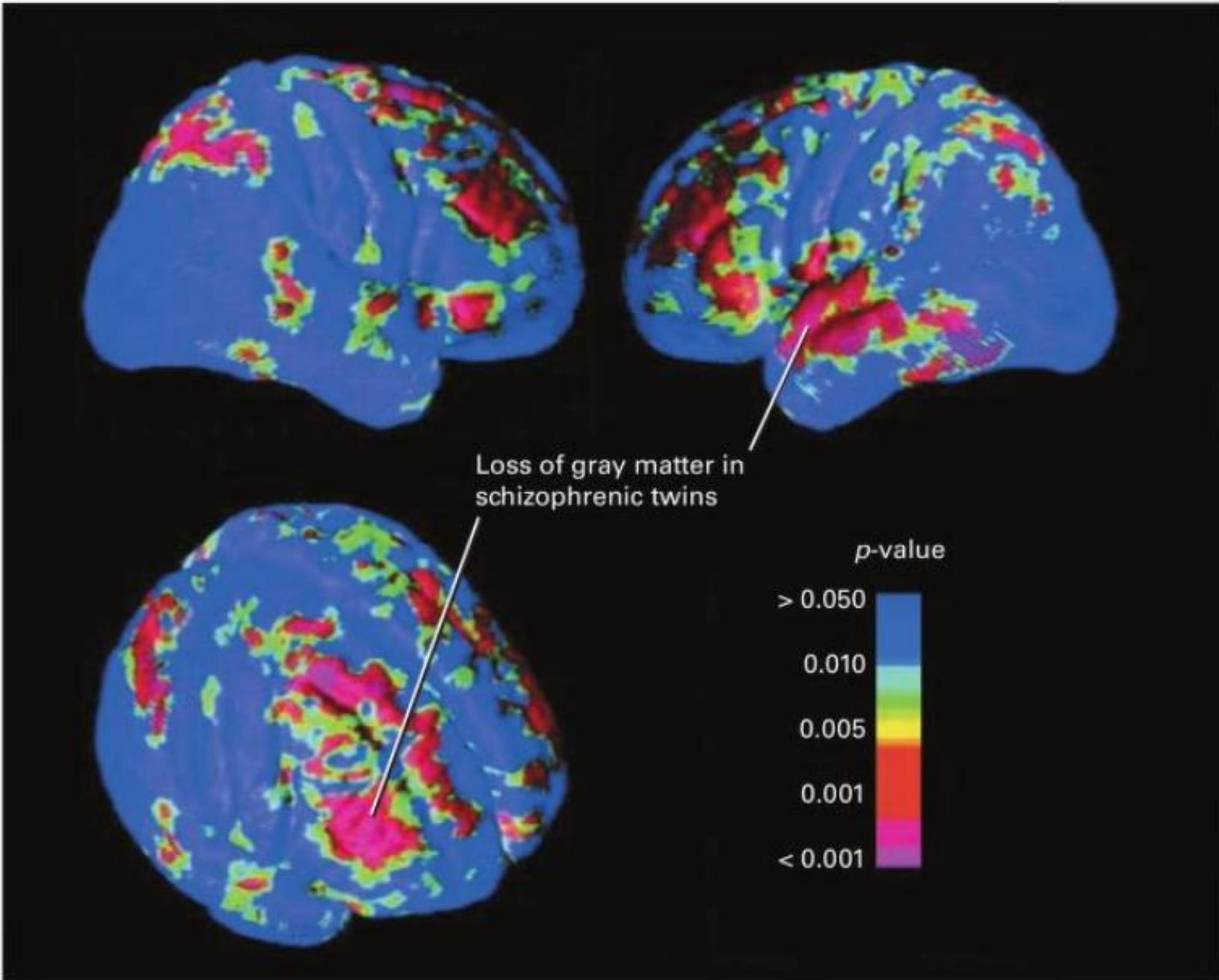
◆ ドパミン作動系に異常を認める (修正ドパミン仮説)

◆ グルタミン酸仮説、microgliaの関与 (今回は省略)



遺传的及び非遺传的な
リスク要因の双方が
統合失調症の発症に関係する

(Gottesman 1991)

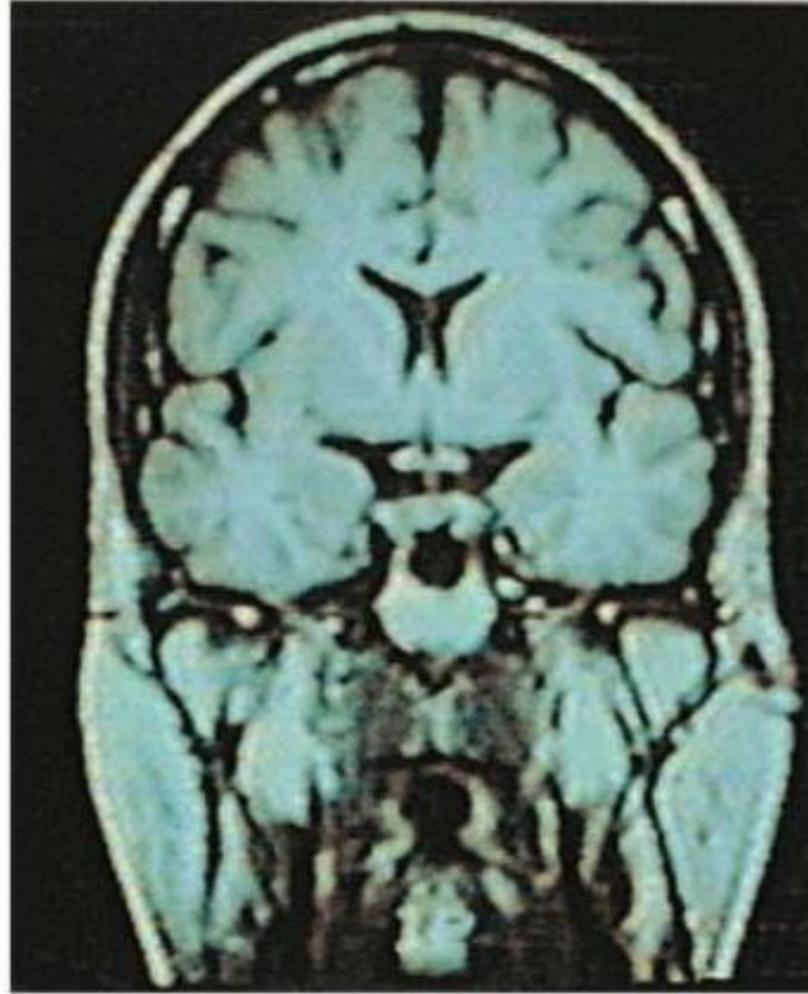


神経解剖学的異常が統合失調症の素因となることがある

(Cannon et al. 2002)



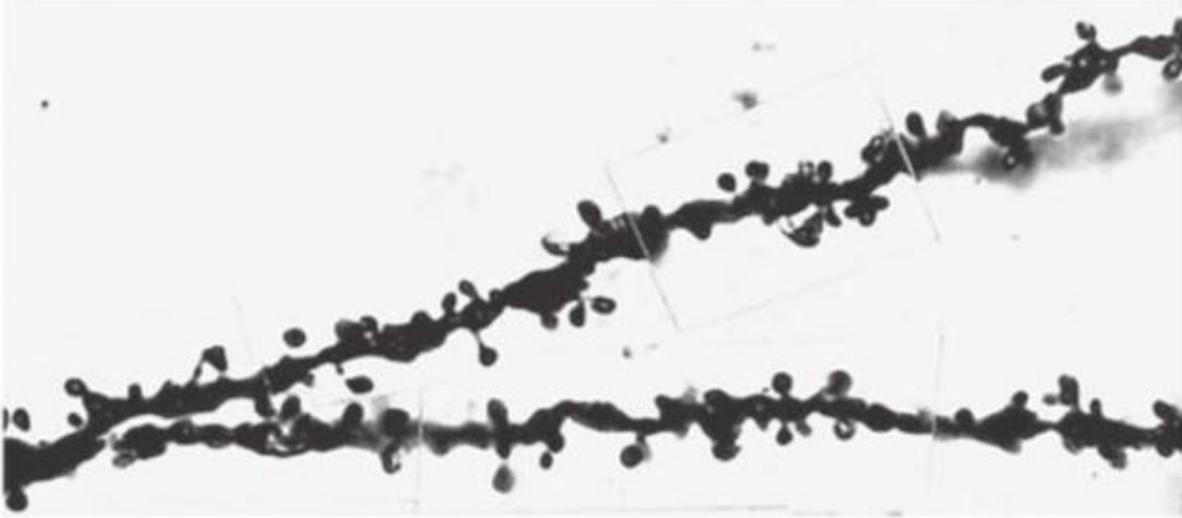
Unaffected twin



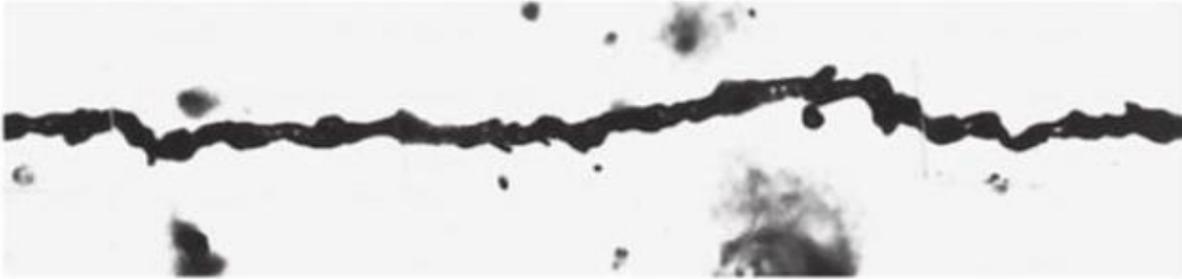
Schizophrenic twin

神経解剖学的異常が
統合失調症の素因と
なることがある

Control



Schizophrenic subjects



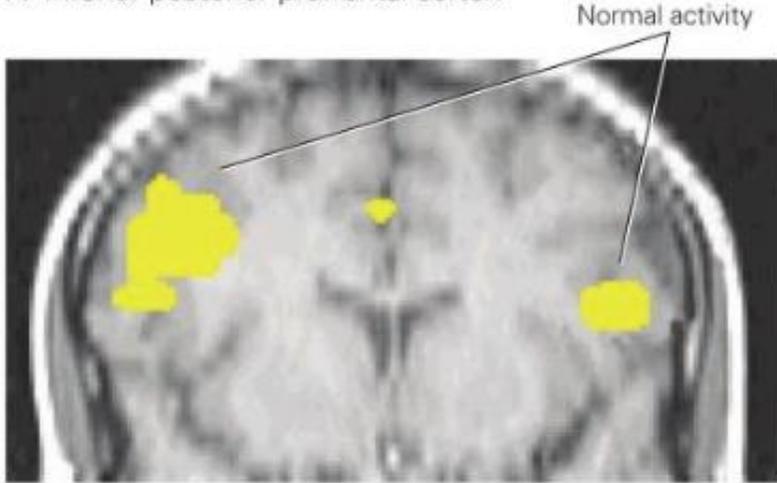
10 μ m

統合失調症では
樹状突起スパインが減少している

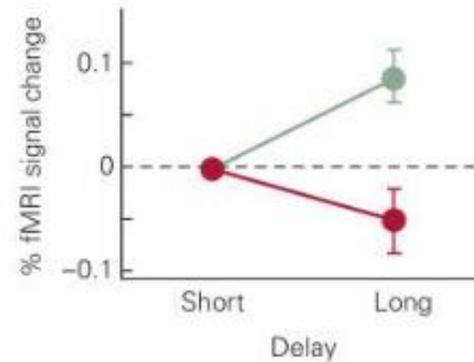
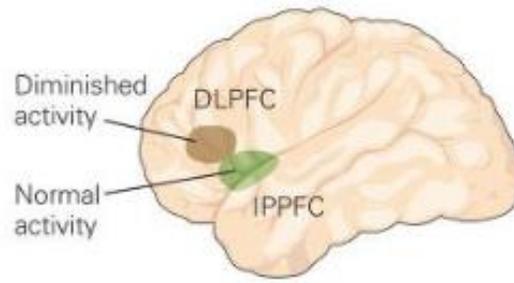
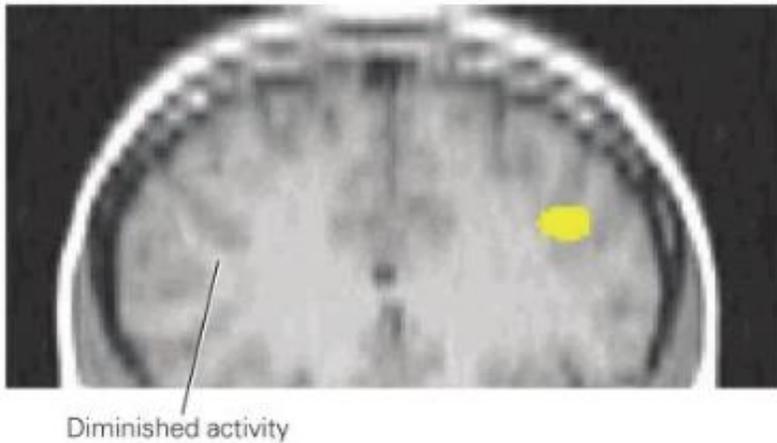
(Glantz and Lewis 2000)

Brain activity of schizophrenic subjects performing a working memory task

A Inferior posterior prefrontal cortex

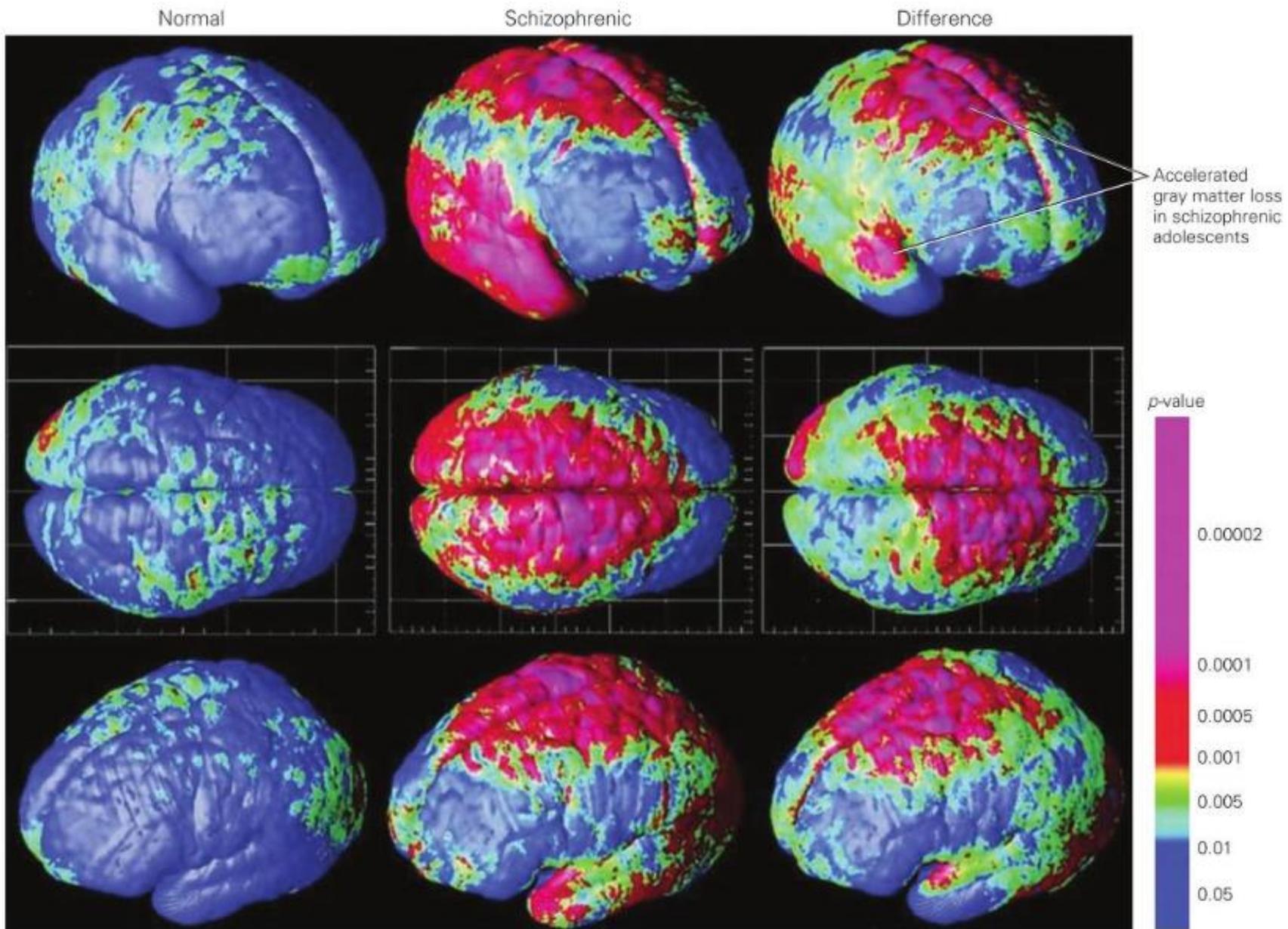


B Dorsolateral prefrontal cortex



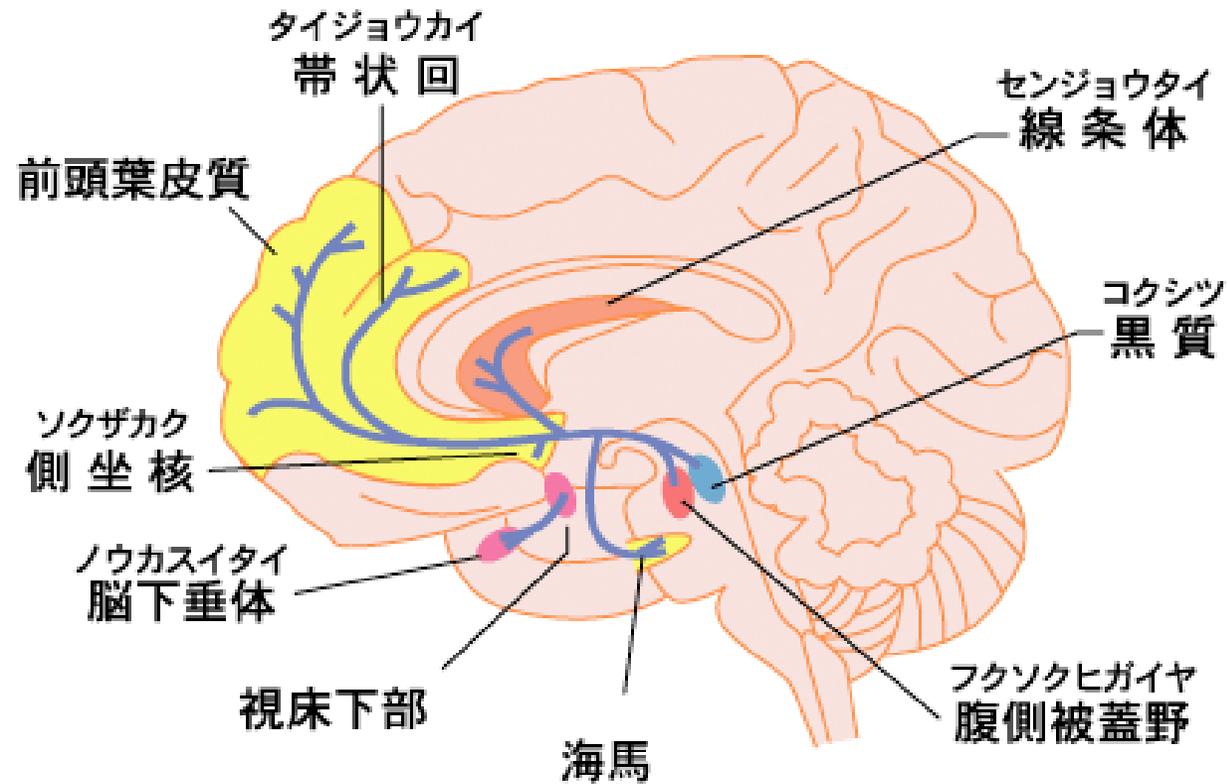
統合失調症では
背外側前頭前皮質の機能が
障害されている

(Barch et al. 2020)



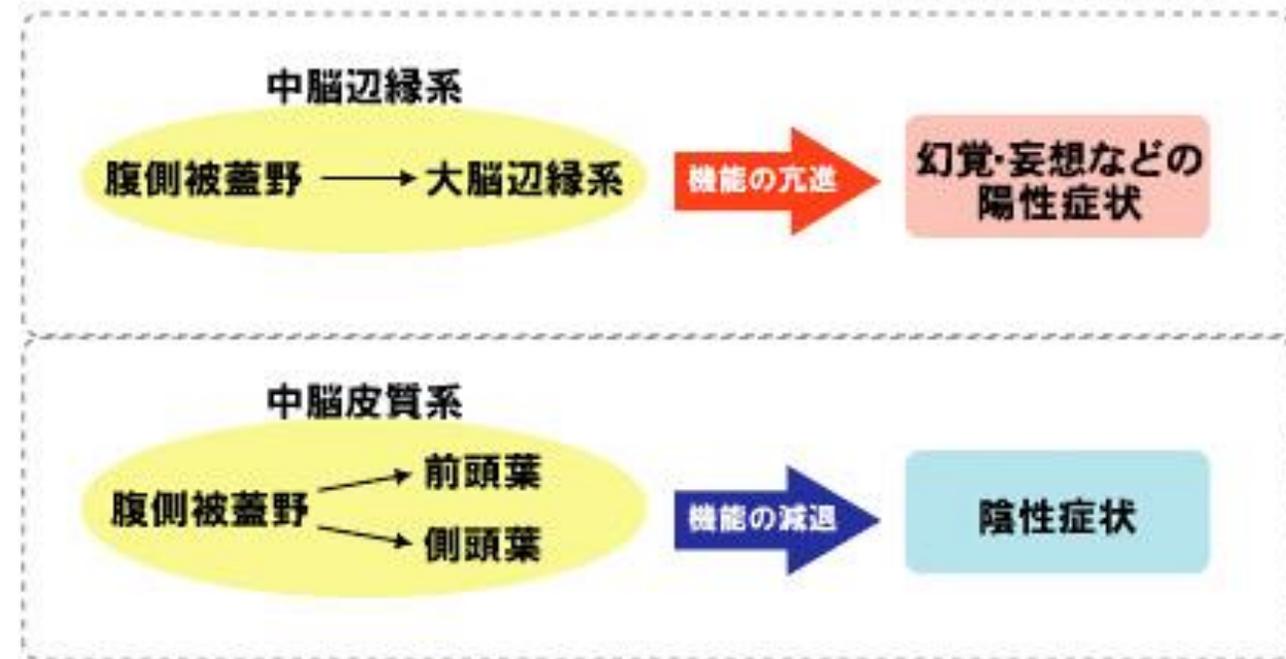
青年期の脳発達異常が
統合失調症の一因
となると考えられる

(Thompson et al. 2001)



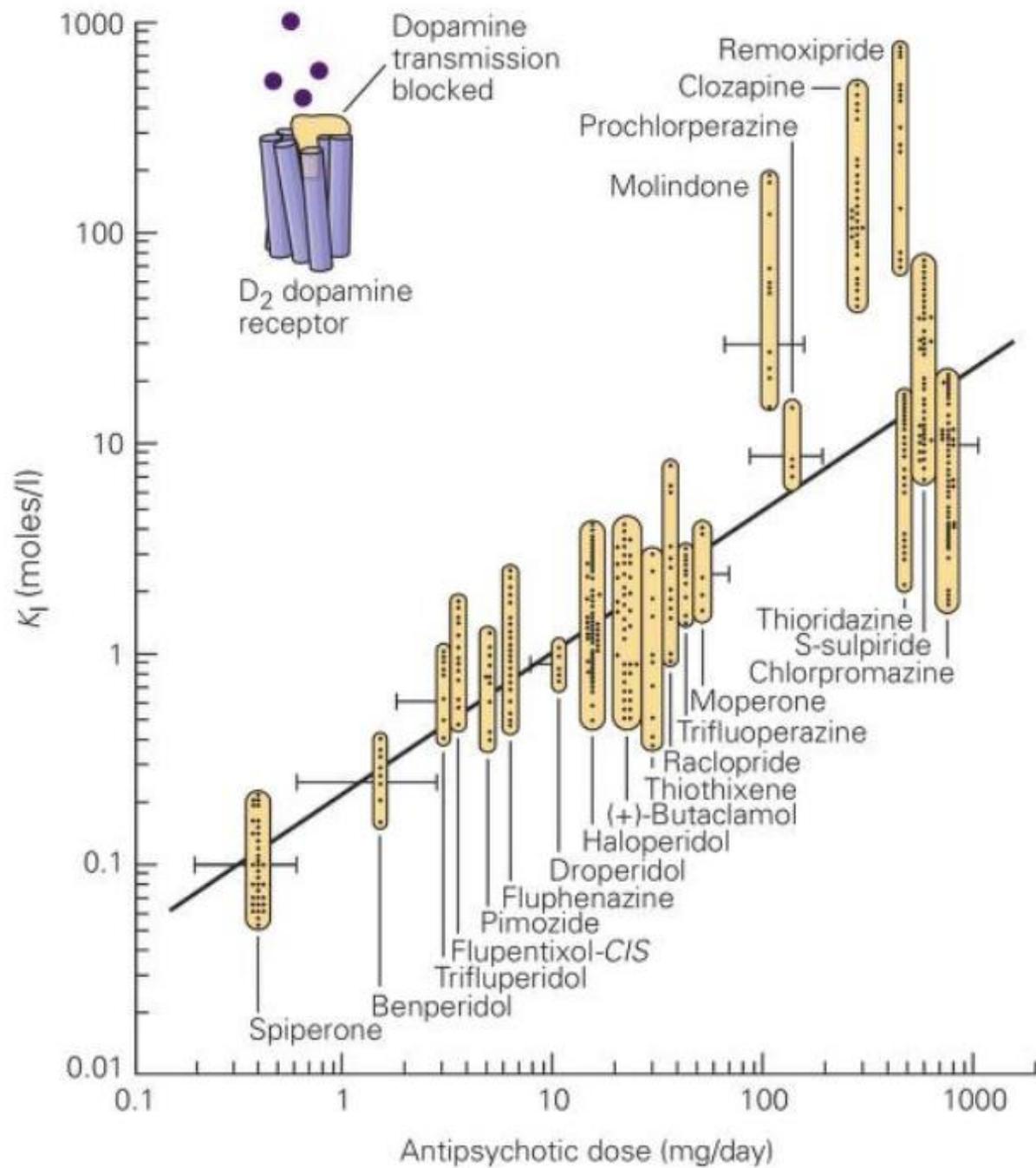
ドーパミン神経経路

関連する 統合失調症の症状



まだ十分に調べられているわけではありませんが、いくつかあるドーパミンの経路と統合失調症の症状にはこのような関係が推定されています。

統合失調症で見られる脳発達異常部位は
ドーパミン作動系とオーバーラップする部分がある



抗精神病薬は
脳のドパミン作動系に作用する

(Seeman et al. 1976)