

## 脳内のグリア細胞の数や位置を制御する新たなメカニズムの発見

Journal of Neuroscience、2020年9月30日

名古屋市立大学大学院薬学研究科病態生化学分野・服部光治教授、病態解析学分野・青山峰芳教授、慶應義塾大学医学部解剖学教室の仲嶋一範教授らのグループは、脳における神経伝導を効率化するために必要なグリア細胞の一種であるオリゴデンドロサイトの前駆細胞の数と位置を制御する新たな分子メカニズムを発見しました。この成果は、名古屋市立大学大学院博士課程学生および日本学術振興会特別研究員（当時）の荻野ひまりさんを筆頭著者とする原著論文として、北米神経科学会（Society for Neuroscience）が発行する雑誌 Journal of Neuroscience に9月30日（日本時間10月1日）に掲載されました。

### 【研究成果の概要】

脳は神経細胞とグリア細胞から成り、グリア細胞の中でも約半数を占めるとされるオリゴデンドロサイトは、神経細胞の活動電位の効率化や代謝的なサポートを担っています。オリゴデンドロサイトの数や位置の異常は、いくつかの精神神経疾患や神経障害に関与することが知られています。オリゴデンドロサイトは、オリゴデンドロサイト前駆細胞（OPCs）から分化しますが、OPCsの数や位置を適切に制御する分子機構は完全には理解されていません。

服部教授らのグループは、神経細胞の移動や配置を制御することで知られている「リーリン」という分泌タンパク質が OPCs の数や配置も制御することを見出しました。服部教授らはこれまでにリーリンの機能が特異的な切断により調節されることを見出しており、その生理的意義を解明するため、リーリンの切断を抑制した遺伝子改変マウスの遺伝子発現解析を行いました。その結果、オリゴデンドロサイト系譜の細胞に特異的に発現する遺伝子の発現が変動することを見出しました。胎生後期に側脳室で産生される OPCs は増殖しながら大脳皮質の表層側へ向かって移動し、オリゴデンドロサイトへと分化しますが、この移動に関わる分子は今まで知られていませんでした。

服部教授らは研究の結果、以下の実験的事実を明らかとしました。

- (1) リーリンは、培養 OPCs の細胞増殖を阻害する。
- (2) リーリンは、培養 OPCs の移動に対して、忌避的に作用する。
- (3) リーリンのシグナルが弱まったマウス（リーリンヘテロ欠損マウス、リーリン受容体欠損マウス、リーリン下流因子のヘテロ欠損マウス）では、大脳皮質における OPCs の数が増えるとともに、位置が表層側へシフトする。
- (4) リーリンのシグナルが強いマウス（リーリン切断酵素欠損マウス、非切断型リーリンのみを発現する遺伝子改変マウス）では、OPCs の数が減るとともに、表層付近に分布しなくなる。

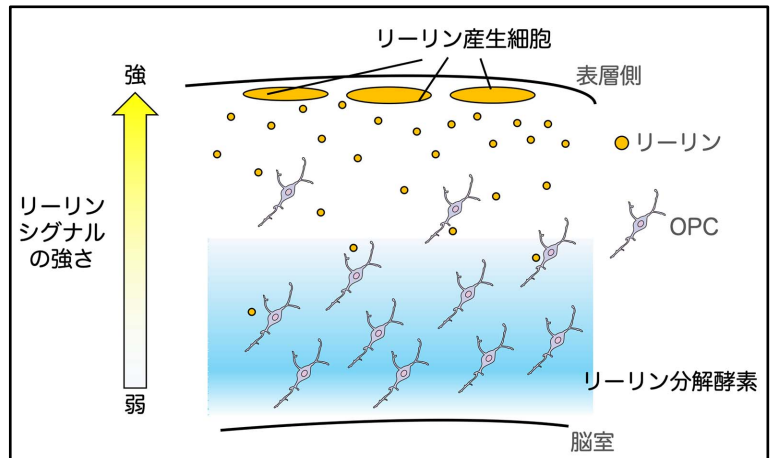
リーリンは大脳皮質の表層側、リーリンを切断して機能を低下させる酵素は大脳皮質の深層側に発現することから、リーリンのシグナルは脳室側から大脳皮質表層側に向かうに従い強くなっていると

予想されます。この大脳皮質内でのリーリンのシグナルの強さの勾配が、OPCs の数や配置を部位特異的に制御している可能性が考えられます (図)。

以上より、リーリンは、OPCs の数と位置を制御することによっても、神経回路網の形成に影響することが示唆されました。

**(図の説明)**

リーリンは脳の表層付近から分泌され、拡散していく。リーリン分解酵素は脳室側に多く存在するので、結果として、リーリンの効果は脳表層付近で強く、脳室側に行くほど弱くなる。リーリンは OPC の増殖や移動を抑えるので、OPC は脳室付近に多く、表層付近に少なく分布させる効果をもつ。



**【意義と今後の展望】**

近年、リーリンの機能異常はさまざまな精神神経疾患の発症や増悪化に関与することが明らかになりつつありますが、リーリンがいかに関与しているのかについては諸説あり、確定していません。今回の研究で、リーリンは神経細胞を直接制御する以外に、OPCs やオリゴデンドロサイトにも影響することが判明しました。リーリンの機能の全貌を解明し、その機能を人為的に制御する手法が開発できれば、新たな精神神経疾患治療薬の開発につながる可能性があります。

**【研究助成】**

本研究は、JSPS 科学研究費基盤研究 B (服部光治, JP17H03895, JP20H03384)、基盤研究 C (青山峰芳, JP16K10101、廣田ゆき, JP17K07415)、新学術領域研究「脳構築における発生時計と場の連携」(仲嶋一範, JP16H06482)、挑戦的萌芽研究 (服部光治, JP17K19500)、特別研究員奨励費 (荻野ひまり, JP17J10967)、AMED ACT-M (服部光治, JP16im0210602h0001, JP17im0210602h0002)、小野医学研究財団 (服部光治)、武田科学振興財団 (仲嶋一範)、福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金 (仲嶋一範)、慶應義塾大学学事振興資金 (仲嶋一範) の支援を受けて行われました。

**【掲載される論文の詳細】**

**【掲載学術誌】**

「The Journal of Neuroscience」(ジャーナル オブ ニューロサイエンス)

DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0125-20.2020

**【論文タイトル】**

“The Secreted Glycoprotein Reelin Suppresses the Proliferation and Regulates the Distribution of Oligodendrocyte Progenitor Cells in the Embryonic Neocortex”

「分泌タンパク質リーリンは、胎生脳においてオリゴデンドロサイト前駆細胞の増殖を抑え、位置を制御する」

**【著者】**

Himari Ogino, Tsuzumi Nakajima, Yuki Hirota, Kohki Toriuchi, Mineyoshi Aoyama, Kazunori Nakajima, and Mitsuharu Hattori

荻野ひまり (名古屋市立大学大学院薬学研究科博士後期課程修了、現在製薬会社勤務)

中島鼓美 (名古屋市立大学大学院薬学研究科博士前期課程2年、病態生化学分野)

廣田ゆき (慶應義塾大学医学部解剖学教室、専任講師)

鳥内皐暉 (名古屋市立大学大学院薬学研究科博士前期課程2年、病態解析学分野)

青山峰芳 (名古屋市立大学大学院薬学研究科病態解析分野、教授)

仲嶋一範 (慶應義塾大学医学部解剖学教室、教授)

服部光治 (名古屋市立大学大学院薬学研究科病態生化学分野、教授)

**【研究に関するお問い合わせ先】**

名古屋市立大学大学院薬学研究科 病態生化学分野 教授 服部 光治

E-mail : mhattori@phar.nagoya-cu.ac.jp

慶應義塾大学医学部 解剖学教室 教授 仲嶋 一範

Tel : 03-5363-3743

E-mail : kazunori@keio.jp

**【広報に関するお問合せ先】**

名古屋市立大学 事務局企画広報課広報係

名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

Tel : 052-853-8328 FAX:052-853-0551

E-mail : ncu\_public@sec.nagoya-cu.ac.jp

慶應義塾大学 信濃町キャンパス総務課

東京都新宿区信濃町 35

Tel : 03-5363-3611 FAX:03-5363-3612

E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

U R L : <http://www.med.keio.ac.jp/>