

27. 成体脳内を移動する新生ニューロンにおける群知能的挙動の解析

同志社大学大学院脳科学研究科神経再生機構部門 教授 金子 奈穂子

概要

成体脳内でも、脳室下帯と呼ばれる領域では神経細胞（ニューロン）の産生が行われている。小型でシンプルな形をした未熟な細胞である新生ニューロンは、成熟した脳組織を長距離移動して、神経回路の可塑性や再生に関与する。新生ニューロンは、細長い細胞塊を作り交互に足場となりながら、周囲の細胞にトンネルを作らせて移動しており、この独特の移動様式が傷害部までの長距離の移動に必須である。これまで新生ニューロンの移動を制御する分子が多数同定されてきたが、集団内での各細胞の挙動や集団形成の意義については不明な点が多い。我々は、集団移動する新生ニューロンのライブイメージング画像を詳細に解析し、同じ集団内における各細胞の移動速度や集団における位置の時空間的变化を詳細に解析した。また、加納剛史先生（公立はこだて未来大学）らと共同で数理モデルを用いた解析を行い、グリアが増生した傷害後の脳内における集団形成の優位性を示唆する結果を得た。今後、これらの知見を活かして、多数の新生ニューロンが集団として脳機能の修復に寄与する新たな再生促進戦略の創発を目指す。

自身の研究室を開設した翌年に本研究課題をご採択頂き、研究機器や実験試薬等を購入することができました。本研究、さらに研究室の立ち上げをご支援くださった三菱財団関係各位に深く感謝申し上げます。

背景および目的

哺乳類の脳内には複雑な神経回路が存在し、呼吸、心拍など生理機能の制御から、感覚受容、運動、学習、思考、判断など、社会生活を営むための非常に幅広い機能を担っている。この神経回路の主体となる多数の神経細胞（ニューロン）は、脳の発生過程である胎生期に、神経幹細胞によって産生される。未熟なニューロンは、最終的に機能する場所まで移動したのち成熟して、神経突起を発達させ、神経回路に組み込まれる。しかし、発生の一定時期を過ぎると、神経幹細胞は消失し、ニューロンは新たに産生されなくなる。つまり、成熟した脳では、疾患や外傷などによってニューロンが失われても、新しいニューロンを産生し、置き換えることはできず、脳の再生能力は非常に低いことは広く知られている。

しかし、発生を終えた脳内でも、ごく限られた領域では神経幹細胞によって持続的にニューロンが産生されていることが明らかになった。脳の中心部には、脳や脊髄を灌流する脳脊髄液によって満たされた、脳室と呼ばれる構造がある。脳室の中で最も大きな容積を持つ側脳室の壁面の、「脳室下帯」と呼ばれる細胞層では、脳が成熟した後も神経幹細胞が持続的にニューロンを産生して、脳の可塑性・再生に重要な役割を担っている。産生された新生ニューロンは、神経突起やグリアが密生した成熟脳組織内の RMS と呼ばれる移動経路を、増殖しながら高速で移動する(Lois C et al, Science, 1996)。嗅覚の一次中枢である嗅球と呼ばれる脳の前端の領域に到着し、移動を終えると、成熟して嗅覚系の神経回路に統合される(図1 A,B)。また、脳梗塞などの疾患によりニューロンが脱落すると、新生ニューロンは傷害部に向かって移動し(Arvidsson A et al, Nat Med, 2002) (図1 D)、神経機能の回復に関与する(Kaneko N et al, Sci Adv, 2018)。

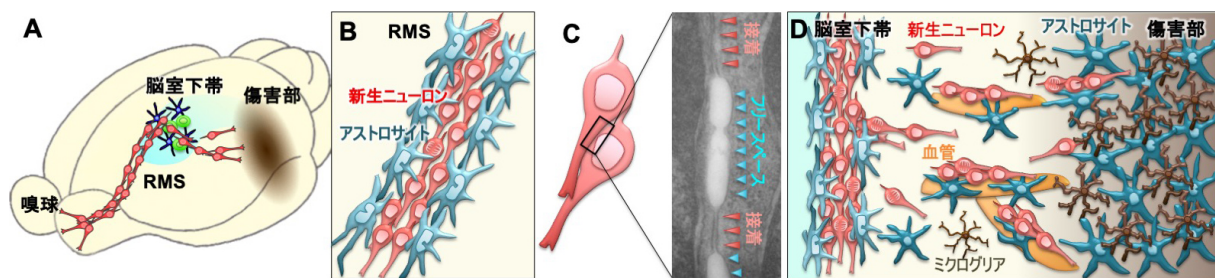


図 1. 成体脳内の新生ニューロンの移動

A: 成体脳内における新生ニューロンの移動経路。

B: RMS における新生ニューロンの移動様式。新生ニューロンは周囲のアストロサイトの形態を制御しながら集団で移動している。

C: 新生ニューロン間の接着様式の模式図と電子顕微鏡像。短い接着結合はフリースペースによって隔てられている。

D: 新生ニューロンの傷害部への移動様式。

新生ニューロンは小型でシンプルな形の細胞で、進行方向に突起を伸ばしながら移動する。成体脳の脳室下帯で産生された新生ニューロンの移動には、誘因性・反発性のガイダンス因子による方向制御や細胞骨格制御などにおいて、胎生期のニューロンの移動と多くの共通点がある。一方で、成熟した脳内特有の移動制御メカニズムも存在する。出生後の脳内で活発に産生されて成熟脳内の主要なグリア細胞となるアストロサイトは、新生ニューロンの嗅球への移動経路に密集している。我々は、新生ニューロンが分泌性タンパク質 Slit1 を介して周囲のアストロサイトの形態を制御し、自身の移動経路となるトンネルを形成させることを明らかにした(Kaneko N et al, Neuron, 2010)(図 1 B)。

一方、傷害後の脳内では、長期間にわたって広範囲にアストロサイトの活性化が生じる。我々は、脳梗塞モデルマウスを用いて、肥大化し、増生した活性化アストロサイトが、新生ニューロンの移動を阻害していることを見出した。新生ニューロンにおいて Slit1 の発現を増強することで、活性化アストロサイトの間をすり抜けて傷害部近くまで移動し、成熟した。この定着位置の変化によって、神経機能の回復が促進されたことから(Sci Adv 2018)、新生ニューロンの最終的な定着位置が、神経回路の効率的な再生に重要であることが示唆された。

成熟脳内を移動する新生ニューロンの顕著な特徴として、鎖状の細長い細胞塊を形成して集団で移動することが挙げられる。光学顕微鏡で観察すると、細胞塊の中の新生ニューロン同士は非常にタイトに密着しているように見えるが、電子顕微鏡で観察すると、細胞間の接着構造はフリースペースと呼ばれる間隙によって小さく区切られている(図 1 C)。RMS では長い鎖状の細胞集団が連続的に嗅球まで続いている。一方、脳梗塞後の脳切片では、新生ニューロンは数個から、ときに 100 個以上の細胞からなる大小様々の集団を形成し、脳室下帯から梗塞巣の間の領域に断続的に分布し、しばしば血管に接着している。脳室下帯の組織片を細胞外マトリックスを豊富に含むゲルで包埋培養したときにも、この集団移動が見られる。培養下の新生ニューロンや脳スライスのライブイメージング実験によって、同一集団内の各細胞は移動-停止を繰り返し、交互に足場となる独特な様式で移動すること、細胞鎖は解離・再集合を繰り返しながら傷害部に向けて移動していることなどが知られている。この集団移動パターンについて、新生ニューロン間の接着制御に関わる分子機構などが同定されてきたが、密集した集団内での個々の細胞の挙動や、集団形成の意義については不明な点が多い。

結果および考察

我々はまず、新生ニューロン特異的に蛍光タンパク質で標識される遺伝子改変マウスを用いて、新生ニューロンのライブイメージングを行い、集団内での各細胞の挙動を解析した。これまで報告されているように、新生ニューロンの移動・停止のタイミングは集団内で同期せず、個々の移動速度はダイナミックに変化した。また、ほとんど停止せず継続的に移動していく細胞、停止時間が長く移動の速度も遅い細胞、集団を牽引する細胞など、多様な移動パターンが存在することがわかった(図 2)。

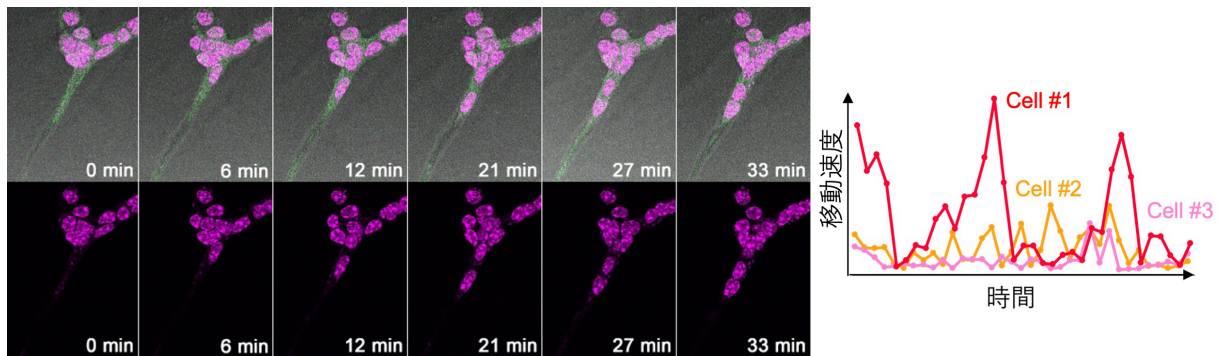


図2. 集団移動する新生ニューロンの移動速度の多様性

左：ゲル内に包埋培養した新生ニューロンのライブイメージング画像。細胞体を緑色蛍光タンパク質で、核を Hoechst33342 で標識した。

右：同一集団内の新生ニューロンにおける速度の経時変化の代表例。

このような挙動の多様性は、集団としての移動にどのような意味があるのだろうか。細胞や組織において長時間、密集度の高い集団内で個々の細胞の挙動を追跡したり、操作したりするのは、技術的に非常に難しい。そこで、抽象度の高い数理モデルを用いた生物の挙動解析のエキスパートである加納剛士博士（公立はこだて未来大学）・脇田大輝博士（東京大学）と共同で、新生ニューロンの集団移動のシミュレーションを行った（出版準備中）。細胞実験において示唆されていたように、各々が自律的に移動可能な新生ニューロンにおいて細胞間の接着を規定するパラメーターを調節すると、鎖状の集団が形成された。集団になること自体は移動効率を向上させることはなかったが、シミュレーション空間内に活性化アストロサイトが密集して移動しにくい環境下で、新生ニューロンの Slit 1 分泌を模したアストロサイトの突起形成抑制作用を仮定したところ、単独で移動する時よりも移動効率が改善することがわかった。また、平均速度を変えことなく新生ニューロンの移動速度に緩急をつけることで更に移動効率が上昇した。これらの結果から、集団での移動は特に新生ニューロンの移動を阻害する場で優位性を発揮すること、また、移動速度の経時変化は集団移動の効率化に貢献している可能性が示唆された。

成体脳は、胎生期と比べて神経突起やグリア細胞が高密度に存在し、間隙が少なく硬い組織である。更に傷害後には、グリアの増生や繊維化が生じる。再生過程における新生ニューロンの鎖状の集団移動は、このような脳内環境において長距離を移動するための戦略であると考えられる。今後のさらなる研究によって集団移動のメカニズムを明らかにすることができれば、細胞移植医療などにおいて、細胞の分布を制御して限られた細胞資源を効果的に用いる方法の開発などに繋がる可能性も期待できる。

謝辞

2022 年 4 月に現職に就き自身の研究室を開設しましたが、研究環境の整備にとても苦労していました。そんな折に、三菱財団自然科学研究助成に本研究課題を採択頂き、新生ニューロン間の接着等の微細構造の解析に必要な電子顕微鏡関連機器や実験試薬等を購入することができました。研究期間内に論文として発表できませんでしたが、本研究成果の一部は論文にまとめて現在投稿中です。本研究、そして研究室の立ち上げをご支援くださった三菱財団関係各位に深く感謝申し上げます。

(完)

引用文献

- 1) Lois C, García-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Chain migration of neuronal precursors. Science. 1996 Feb 16;271(5251):978-81.

- 2) Arvidsson A, Collin T, Kirik D, Kokaia Z, Lindvall O. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nat Med.* 2002 Sep;8(9):963-70.
- 3) Kaneko N, Herranz-Pérez V, Otsuka T, Sano H, Ohno N, Omata T, Nguyen HB, Thai TQ, Nambu A, Kawaguchi Y, García-Verdugo JM, Sawamoto K. New neurons use Slit-Robo signaling to migrate through the glial meshwork and approach a lesion for functional regeneration. *Sci Adv.* 2018 Dec 12;4(12):eaav0618.
- 4) Kaneko N, Marín O, Koike M, Hirota Y, Uchiyama Y, Wu JY, Lu Q, Tessier-Lavigne M, Alvarez-Buylla A, Okano H, Rubenstein JL, Sawamoto K. New neurons clear the path of astrocytic processes for their rapid migration in the adult brain. *Neuron.* 2010 Jul 29;67(2):213-23.