



山形大学医学部
YAMAGATA UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE



慶應義塾大学

Press Release



令和3年9月15日

報道機関各社 御中

山形大学医学部
慶應義塾大学医学部

共同研究の成果について、下記のとおりご報告いたします。

オリゴデンドロサイトの若返りにより 神経機能が向上する

【本件のポイント】

- オリゴデンドロサイト（注1）が関与する神経可塑性には年齢依存性がみられることを発見。
- 若い脳（若年期）のオリゴデンドロサイトでは NKCC1（注2）の発現が高く、大人の脳（成体期）のオリゴデンドロサイトでは NKCC1 の発現が低いことを発見。
- オリゴデンドロサイト NKCC1 発現量が神経可塑性の高さを決定していることを発見。
- 成体期に減少している NKCC1 の発現量を若年期と同程度に増やすと、神経可塑性がおりやすくなり、記憶形成も向上することを発見。
- 低下した脳機能を若返らせる新しい戦略を提案。

【概要】

記憶・学習を含む神経機能に関連する神経可塑性（後述）には様々なタイプがあり、そこにはオリゴデンドロサイトが関与する有髄線維（注3）での可塑性も含まれています。しかし、このオリゴデンドロサイトに依存する可塑性の分子メカニズムや機能的意義の詳細については不明なままでした。今回、山形大学医学部生理学講座の山崎良彦准教授らの共同研究グループ（同講座の藤井聡教授、慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室の田中謙二准教授、阿部欣史特任助教）は、オリゴデンドロサイトに発現する特定の分子—NKCC1—に着目し、オリゴデンドロサイトが関与する可塑性との関連についてマウスで検討しました。若年期では、成体期に比べ神経可塑性が起こりやすくなっていること、同時に若年期のNKCC1の発現が成体期に比べ高いことを見出しました。NKCC1を消失させたマウスにおいて、若年期の神経可塑性が減弱することから、オリゴデンドロサイトのNKCC1発現量が、有髄線維での神経可塑性と深く関与していることを発見しました。次に本研究グループは、成体期に少なくなったNKCC1を人工的に増やすだけで、若年期と同等の神経可塑性を回復させるかどうか調べました。その操作の結果、成体期においても神経可塑性が起こりやすくなり、学習能力を向上させました。今回の研究結果は、オリゴデンドロサイトをターゲットにした脳機能の若返りがモデル動物で可能となったこと、この方法が脳機能改善を目指した新しい戦略となりうることを示唆します。研究成果は、2021年8月26日に『Nature Communications』のオンライン版に掲載されました。

●研究の背景

神経系は、外界からの刺激や体内からもたらされる情報、さらには様々な経験に適応して、構造的にあるいは機能的に常に変化しています。このような、神経系が必要に応じて自らを変化させる能力を神経可塑性といい、若年期には高くみられますが、成人の脳では低下するといわれています。神経可塑性にはいろいろなタイプがあります。本研究グループではこれまでに、電気生理学および光遺伝学的手法を用いて、成体期のマウスに

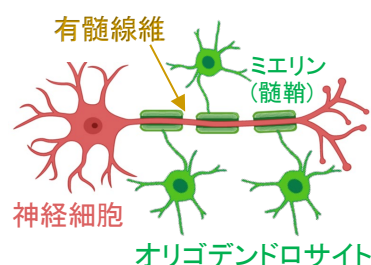


図1 オリゴデンドロサイトによってミエリン形成された有髄線維

において、有髄線維（図1）の機能的可塑性（myelinated fiber plasticity）を発見してきました。この可塑性が神経機能と密接に関連していることはわかっていたのですが、そのメカニズムは何か、若年期ではどうなっているのか、個体レベルでの機能との関連はどうか、などについては解明されていません。そこで、本研究グループでは、オリゴデンドロサイトに発現しているNKCC1というタンパク質に着目して、これらの検討を行いました。

●研究の成果

オリゴデンドロサイトでのNKCC1の発現は、若年期では豊富であるものの、生後日数が経つにつれて減少していきます。生後30日前後を境にして、有意な差がみられました（図2）。有髄線維の機能的可塑性もNKCC1発現と同様に、若年期では成体期に比べて1.2倍程度大きくおこり、この増大部分はNKCC1を薬物で阻害することにより消失しました。このことから、オリゴデンドロサイト上のNKCC1が、有髄線維の機能的可塑性の年齢依存性に関する決定因子であることがわかりました。次に、成体期でNKCC1を過剰発現させて有髄線維の機能的可塑性を調べたところ、若年期と同程度の大きさの可塑

的变化が観察されました（図3）。

神経可塑性には、学習・記憶の細胞レベルでの基礎過程であるシナプス可塑性も含まれており、やはり若年期で起こりやすいことが知られています。さらに、有髄線維の機能的可塑性が、シナプス可塑性と関連していることもこれまでの研究でわかっていました。そこで、NKCC1の発現量を遺伝子操作により増減させて、シナプス可塑性がどうなるか検討しました。その結果、若年期でNKCC1をノックダウン（発現低下）させると、シナプス可塑性がコントロールマウスの0.8倍程度に抑制されたのに対し、成体期で過剰発現（若年期と同程度にまで増加）した場合ではおよそ1.3倍促進されていました（図4）。さらに、学習行動実験を行ったところ、NKCC1過剰発現マウスでは、記憶形成能力が向上していました。

これらのことから、NKCC1の発現を増加させオリゴデンドロサイトを若年期の状態にすることにより、成体期でも神経可塑性が若年期と同じようにおこり、学習能力も促進することがわかりました。（図5）

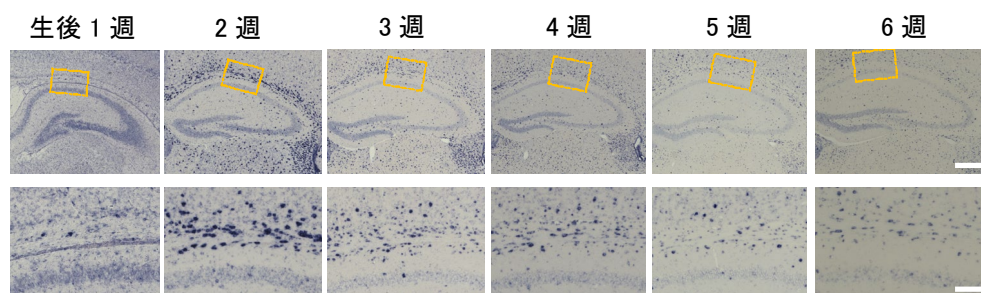


図2 NKCC1の生後発達時期による発現量の変化。
生後2-4週目まで多く、5週以降減少。

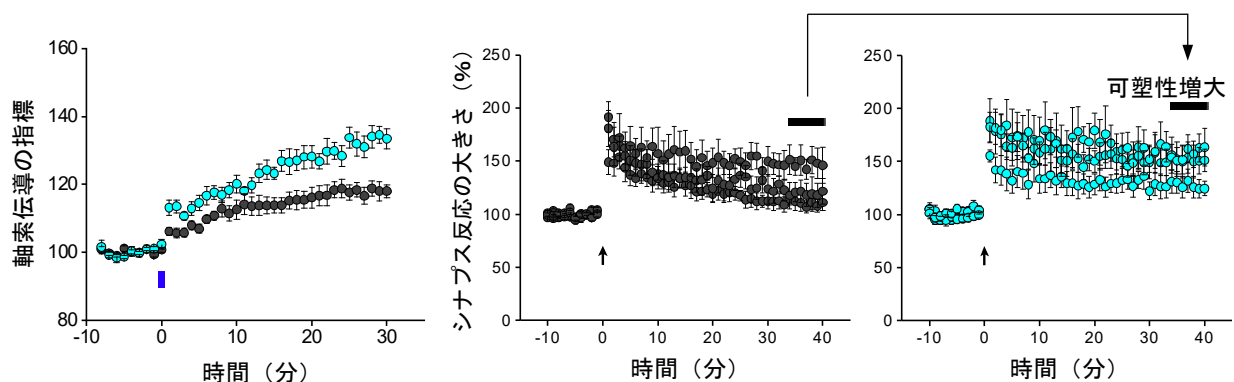


図3 NKCC1の発現量増加により有髄線維の可塑性が促進。
黒：コントロールマウス。
水色：NKCC1発現増加マウス。

図4 NKCC1の発現量増加によりシナプス可塑性が促進。
左：コントロールマウス。
右：NKCC1発現増加マウス。

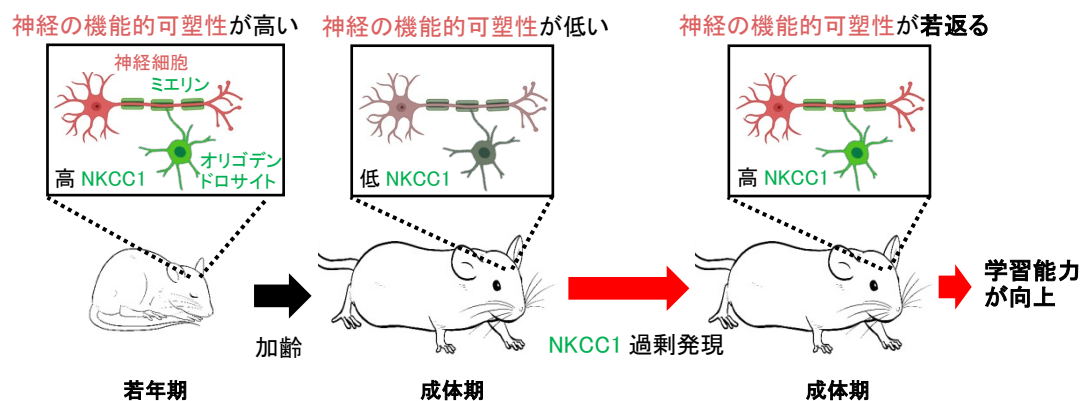


図5 NKCC1の発現量増加による神経機能促進

●今後の展開

NKCC1のみの操作により年齢に依存する神経可塑性を制御することができたため、オリゴデンドロサイトにおけるNKCC1発現増強は、加齢などにより低下した脳機能を改善させる研究に貢献すると考えられます。さらに、オリゴデンドロサイトによる情報伝達の微調整が、神経機能発現に重要であることを示唆します。

【用語説明】

(注1) オリゴデンドロサイト：中枢神経系内のグリア細胞の一つで、神経細胞の軸索部分を覆うミエリン（髄鞘）を形成します。ミエリンは脂質が主成分であり、軸索を外部から電氣的に遮断する絶縁体の役割を果たします。これにより、神経を伝わる情報の混信を防いでいます。また、電気信号（活動電位）の伝達速度を速める役割を果たしています。

(注2) NKCC1： $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$ co-transporter 1。ナトリウム・カリウム・塩素イオン共輸送体。膜輸送タンパクで、細胞容量調節や細胞内塩素イオン濃度の調節に関与します。

(注3) 有髄線維：ミエリンで覆われている神経軸索。跳躍伝導という伝導の仕組みをもち、ミエリンのない無髄線維に比べ、電気信号の伝達速度が格段に速くなっています。

【付記事項】

本研究は、JSPS 科研費 JP25117005、JP16K01943、JP20H05896 の助成を受けて行われました。

【論文情報】

掲載誌：Nature Communications

論文タイトル：Oligodendrocytic $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$ co-transporter 1 activity facilitates axonal conduction and restores plasticity in the adult mouse brain

著者：Yoshihiko Yamazaki, Yoshifumi Abe, Satoshi Fujii, Kenji F. Tanaka

DOI：10.1038/s41467-021-25488-5.

【研究について】

山形大学医学部 生理学講座

准教授 山崎 良彦（やまざき よしひこ）

TEL：023-628-5218

FAX：023-628-5221

e-mail：yyamazak@med.id.yamagata-u.ac.jp

慶應義塾大学医学部 精神・神経科学教室

准教授 田中 謙二（たなか けんじ）

TEL：03-5363-3934

FAX：03-5379-0187

e-mail：kftanaka@keio.jp

【広報について】

山形大学医学部総務課庶務担当（秘書室）：今野・遠田

TEL：023-628-5872

FAX：023-628-5018

e-mail：yu-isokoho@jm.kj.yamagata-u.ac.jp

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課：山崎・飯塚・奈良

TEL：03-5363-3611

FAX：03-5363-3612

e-mail：med-koho@adst.keio.ac.jp