



2014年1月22日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

発生時における海馬の形成過程が判明、 脳神経細胞が“ロックライマー”のように移動 - 精神・神経疾患の病態解明の進展に期待 -

慶應義塾大学医学部解剖学教室の仲嶋一範教授らは、脳の海馬が形成される過程で、神経細胞が誕生してから形を変え機能する場所まで移動する様式を明らかにしました。

大脳新皮質では、脳の深部で誕生した神経細胞が脳の深部から脳表面まで縦に走る一本の線維（放射状グリア線維）に沿って移動します。一方、記憶形成に重要な脳部位である海馬で誕生した神経細胞が、どのように移動するかはよくわかっていませんでした。今回、海馬で誕生した神経細胞は、複数の放射状グリア線維につかまりながらジグザグとゆっくり移動していくことを発見しました。一本の放射状グリア線維を神経細胞が登っていく大脳新皮質に対し、海馬での動きはロックライマーの動きにも似ており、「クライミング様式」と命名しました。海馬における神経細胞の移動異常は、てんかんや統合失調症等、精神・神経疾患との関連が示唆されていることから、今回の発見はこれらの疾患の病態理解や治療法の進展につながることを期待されます。

本研究成果は、2014年1月22日（米国東部時間）に、米国神経科学雑誌“*The Journal of Neuroscience*”で公開されます。

本研究は、文部科学省脳科学研究戦略推進プログラムの一環として、また科学研究費補助金などの助成によって行われました。

1. 研究背景

大脳の側頭葉の内側に位置する海馬は、記憶や学習などの脳の機能に極めて重要な部位であり、例えばアルツハイマー型認知症では初期段階で萎縮することが知られています。海馬が正常に働くためには、適切に形成される必要があり、この形成段階での異常がてんかんや統合失調症といった精神神経疾患の発症に関わる可能性が示唆されています。しかし、脳の発生に関する研究は、大脳皮質の中でも進化的に新しいとされる（大脳）新皮質に焦点が当てられ、進化的にやや古いとされる海馬については研究が不十分で、その形成の仕組みはこれまでよくわかっていませんでした。

脳の神経細胞は、深部にある幹細胞から細胞分裂によって誕生した後、その場に留まるのではなく、脳表面近くまで長い距離を移動してから特定の場所に配置され、ネットワークを作っていきます。海馬の神経細胞についても、深部で誕生後、脳表面側の最終配置部位へと移動することは知られていました。ところが、最終配置部位への移動距離が短いにも関わらず、新皮質の細胞よりも長い時間をかけて移動することが指摘されており、長年の大きな謎でした。

本研究では、これまでに仲嶋研究室が確立した「生きた神経細胞を光らせて可視化する技術」を海馬に応用して、神経細胞が誕生からどのように形を変え、移動していくのか、知見が蓄積されている新皮質と

比較しながら調べてみることにしました。

2. 研究内容と成果

本研究において、当研究室で開発した簡便な遺伝子導入法である子宮内電気穿孔法(注1)を用いて、形成過程にあるマウス海馬のCA1と呼ばれる領域の錐体(すいたい)細胞に、蛍光タンパク質を発現させ、可視化しました。また個々の神経細胞の形をはっきりと可視化するために、遺伝子を発現させる仕組みや濃度を工夫して、あえて「まばら」に神経細胞をラベルする方法も新たに確立しました("Sparse-Cell Labeling")(図3)。このように可視化された神経細胞は、蛍光顕微鏡を用いて生きたまま観察することができます。培養を続けながら、神経細胞が脳の組織の中を移動する様子を、ムービーとして記録・解析しました。

その結果、海馬で誕生した神経細胞は、そのすぐ直上で多くの突起を持ったまましばらく留まる点では新皮質と共通であることがわかりました。その際に、多くの突起を伸縮する特徴的な動きを示す点も、新皮質と共通していました(以前当研究室が新皮質で発見して命名した「多極性移動」と呼ばれる動き、図1)。しかし、その留まる時間は、発生の後期に誕生する神経細胞ほど著しく長くなることが判明しました。これが海馬神経細胞の長い移動時間の原因の一つであると考えられます。この新たに判明した、発生の時期によって大きく異なる停留時間の違いは、今後、海馬の神経細胞移動を解析する際に重要な基礎情報となります。

さらに観察を続けたところ、神経細胞は一定期間、誕生場所近くで留まったのち、脳表面に向けて移動を開始しますが、その移動様式には、海馬と新皮質の間で大きな相違が見られました。新皮質では、細胞は一本の先導突起を伸ばして放射状グリア線維を足場として「登り棒」を登るように移動していく(ロコモーション様式)のに対し、海馬においては、複雑な分岐のある複数の先導突起をさかんに伸縮して、多くの放射状グリア線維につかまりながらゆっくり移動していくことが判明しました(図1、図2)。また、新皮質の細胞が脳表面に向かって一気に直線的に移動するのに対し、海馬の神経細胞は、ある程度移動したら一時停止して、再び複数の方向に突起をのばし、足場となる放射状グリア線維を探るように交代させながら移動していました。その結果、海馬の神経細胞はジグザグとゆっくり移動していくことがわかりました(図4)。その様子はロッククライマーの動きにも似ているため、新たに見出したこの細胞移動様式を「クライミング様式 "Climbing mode" 」と命名しました。

3. 今後の展開

海馬は記憶や学習に必須の部位であり、多くの研究領域で研究題材として用いられています。今回の成果により、他の研究領域においても重要な基盤となる海馬の形成過程についての根本的な情報を提供できました。

また、生物の系統発生の観点から、海馬は新皮質と比べて進化的に古い脳と考えられています。ヒトをはじめとする哺乳類では新皮質が高度に発達しています。今回、海馬と新皮質ではその細胞移動の様式が異なることが判明したことから、新しい移動様式の獲得が新皮質の発達に貢献した可能性も考えられ、脳の進化を考える上でも、重要な情報が得られました。

さらに、てんかんや統合失調症の病理解剖された脳等を用いた従来の解析から、これらの疾患では海馬の神経細胞に配置や配向の異常が見られることも報告されていました。これらの異常は、発生段階における神経細胞移動の障害に起因すると考えられます。今回判明した、神経細胞移動に関する基本的な情報は、上記の精神・神経疾患の病態を解明する上でもその糸口になると考えられます。

加えて、今後、脳の再生医療研究が進むと、将来的には脳血管障害や変性疾患などに対する幹細胞治療などが積極的に試みられると考えられます。一方で、脳においては多様な神経細胞が精密に配置されることが機能の発揮に重要です。本研究は将来の再生医療において神経細胞を適切に配置させるためにも重要

な示唆を与えると考えられます。

このように、今回の海馬の神経細胞移動に関する発見によって、今後の病態理解や治療法の開発に新たな進展が得られることが期待されます。

4. 論文について

タイトル (和訳):

Hippocampal pyramidal neurons switch from a multipolar migration mode to a novel “climbing” migration mode during development

(発生期の海馬錐体神経細胞は、多極性様式から新規のクライミング様式に変化して移動する)

著者: 北澤彩子、久保健一郎、林周宏、松永友貴、石井一裕、仲嶋一範

掲載紙: 2014年1月22日 (米国東部時間) に米国神経科学雑誌 “*The Journal of Neuroscience*” で公開

参考図

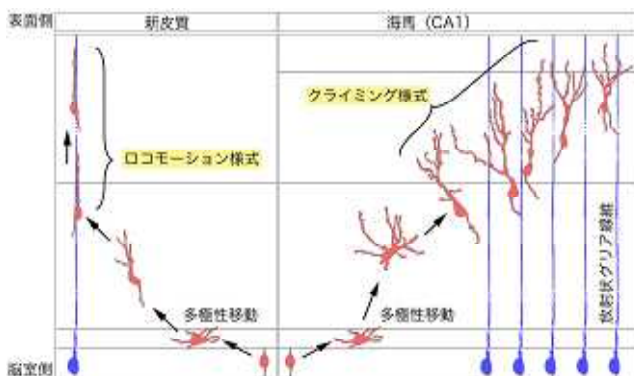


図1: 新皮質と海馬の神経細胞移動

新皮質と海馬の脳室側で誕生した神経細胞は、多極性移動までは共通の動き方を示す。その後、新皮質(図左側)では放射状グリア線維を足場として「登り棒」を登るように移動していく(ロコモーション様式)のに対し、海馬の細胞(図右側)は複数の放射状グリア線維につかまりながらジグザグとゆっくり移動する(クライミング様式)。



「一本の登り棒につかまりながら移動」

大脳新皮質型

ロコモーション様式



「複数の足場につかまりながら移動」

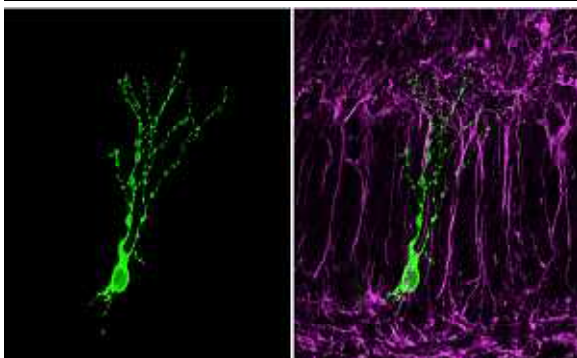
海馬型

クライミング様式

図2: ロコモーション様式とクライミング様式(イメージ)

図1に加え、新皮質と海馬における細胞移動様式の差異をわかりやすく体現した。モデルが神経細胞、青ポールが放射状グリア線維を例えている。

図3: マウス神経細胞を“まばらに”標識して可視化 (Sparse-Cell Labeling)



<左> 移動中の海馬神経細胞が複雑な分岐のある先導突起をのぼしていることがわかる。細胞の形をはっきりと可視化するために、膜に結合するタイプの蛍光タンパク質(緑色)を用いた。<右> 放射状グリア線維を、免疫抗体法で染めて検出(紫色)。移動中の細胞(緑色)が、多くの放射状グリア線維につかまっている様子が見える。

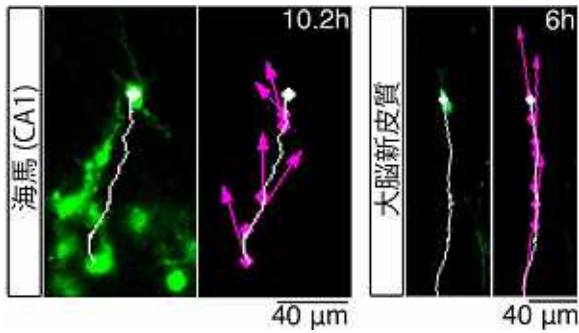


図4：海馬（左）と大脳新皮質（右）の細胞移動の解析
 緑色に光らせて可視化した神経細胞が移動する様子を、ムービーとして記録・解析した。白い線は、神経細胞の移動の軌跡を、また、紫色の矢印は、各時点での移動速度と方向を表す。大脳新皮質の細胞は直線的に移動するのに対し、海馬の神経細胞は移動方向を変えながらジグザグに移動する様子がわかる。

用語説明：

注1：子宮内電気穿孔法

当研究室において開発し2001年に報告した、簡便な *in vivo* 遺伝子導入技術です (Tabata, et al. Neuroscience 2001)。マウス胎児の脳に任意の遺伝子を任意の場所と時間に導入することができます。

ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 解剖学教室
 仲嶋 一範（なかじま かずのり）教授
 TEL：03-5363-3743 FAX：03-5379-1977
 Email：kazunori@z6.keio.jp
<http://plaza.umin.ac.jp/~Nakajima/>

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課 富田、齋藤
 〒160-8582 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
<http://www.keio.ac.jp/>

【「文部科学省 脳科学研究戦略推進プログラム」に関するお問い合わせ】

脳科学研究戦略推進プログラム 事務局（担当：大塩）
 TEL：03-5282-5145 FAX：03-5282-5146
 E-mail：srpbs@nips.ac.jp