

慶應義塾大学



平成28年12月8日

新潟大学

メカニカルストレスが脳細胞へ与える影響の一端を解明

自然科学研究機構 生理学研究所の清水健史助教、池中一裕教授、慶応大学医学部の田中謙二准教授、新潟大学脳研究所の崎村建司教授らの共同研究グループは、地球の重力や、生体の運動に伴う進展・圧縮刺激など、我々地球上のすべての生物に対し日常的に影響を与える機械刺激（メカニカルストレス）に着目。メカニカルストレスが脳内のグリア細胞の一種であるオリゴデンドロサイトにどのような影響を与えるかを詳細に調べました。結果、オリゴデンドロサイトがメカニカルストレスにตอบสนองし、YAP とよばれる因子を活性化し、オリゴデンドロサイトの形態と成熟過程を制御していることを解明しました。

本研究結果は、日本時間 2016 年 11 月 3 日（木）に GLIA 誌の HP に英文原著論文が掲載されました。

（背景）

地球上のすべての生物は重力の影響を受けています。また生物は日常生活の中で運動に伴う進展・圧縮刺激などの物理的な力の影響を常に受容しています。このメカニカルストレスは、心臓や血管、呼吸器、骨、骨格筋および他の組織の機能にさまざまな影響を与えていると考えられています。また、一つの受精卵から成体が形成される発生期には、細胞同士の接着や細胞の伸展による力が細胞内で発生しているため、生体の恒常性の維持や個体発生に関わるファクターとして、メカニカルストレスは非常に重要な役割を果たしていると考えられます。

脳内では、情報の伝達を行う神経細胞の他に、神経細胞をサポートする働きを持つグリア細胞^{用語説明1}が存在します。中でもグリア細胞の一種であるオリゴデンドロサイト^{用語説明2}は、神経細胞の突起の周りに、髄鞘^{用語説明3}と呼ばれる特殊な構造物を形成することが知られています。そしてオリゴデンドロサイトは髄鞘形成に伴い、自分の形を多様に変化させますが、自分がどのような形に変化するかは、髄鞘を形成する相手の神経の軸索との間に行われる、コミュニケーションが重要であることが分かっています。このオリゴデンドロサイトの形態の制御のメカニズムは、これまでは主に化学的な分子を介したものであると考えられてきましたが、近年メカニカルストレスの存在が強く影響している可能性があることが分かってきました。

今回、清水助教、池中教授らの研究グループは、細胞が受けたメカニカルストレスを細胞内への特異的な信号として変換し、それを伝える担い手の因子の一つ、YAP^{用語説明4}と呼ばれるタンパク質に着目。細胞に機械的的刺激を加える実験や、YAP 因子の活性を操作できる遺伝子改変マウスを新たに作製し、解析しました。結果、メカニカルストレスを受けた YAP 因子が、オリゴ

デンドロサイトの形や成熟の度合いを制御していることが明らかになりました。

今回の研究結果から、オリゴデンドロサイトが髄鞘を形成するには、従来から知られていた化学的な因子だけでなく、メカニカルストレスが強く影響を与えていることが分かりました。今回の発見は、髄鞘に異常が認められる**多発性硬化症**^{用語説明 5}など、さまざまな疾患の治療や原因究明に役立つと考えます。

本研究は文部科学省の科学研究費補助金・新学術領域研究「グリアアセンブリによる脳機能発現の制御と病態」(領域代表：池中一裕教授)及び、包括型脳科学研究推進支援ネットワーク：崎村建司教授による支援を受けて行われました。

今回の発見

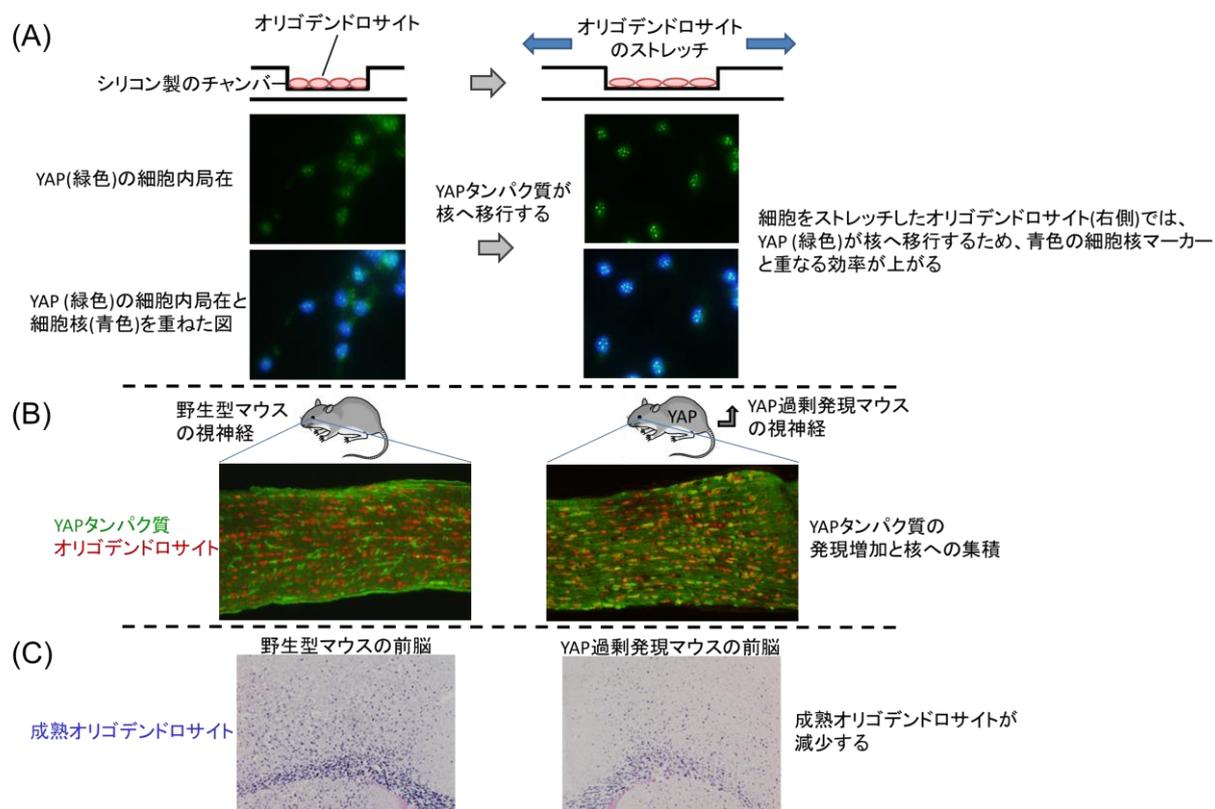
1. オリゴデンドロサイトが機械的な刺激に応答し、その形が変化することが分かりました。
2. 細胞が受けたメカニカルストレスを細胞内へ信号として伝える因子である YAP 因子が、オリゴデンドロサイトの形と成熟を制御することが分かりました。
3. YAP 因子の活性を操作できる遺伝子改変マウスを新たに作製、解析した結果、髄鞘形成に異常が認められました。
4. 今回の発見は、髄鞘異常に起因する病気の究明と、その治療につながる可能性があります。

<用語説明>

1. グリア細胞: 脳内に存在する神経細胞以外の細胞群。近年脳の情報発信・処理等で、重要な役割を果たしていることが明らかにされつつあります。
2. オリゴデンドロサイト: グリア細胞の一種。神経細胞に対して髄鞘を形成し、神経の情報伝達速度を飛躍的に上昇させます。
3. 髄鞘: オリゴデンドロサイトが神経細胞に対して形成する絶縁性の膜構造。髄鞘が形成されることにより神経伝達速度が上昇します。
4. YAP 因子: メカニカルストレスを受けると YAP 因子が細胞核へ移行し、その後、標的遺伝子の発現を活性化します。個体発生や癌の発症に関与することが報告され、近年注目を集めている因子です。
5. 多発性硬化症: 脳や脊髄の髄鞘が脱落する病気で、自己免疫性疾患のひとつです。完治が難しい病気で、国から難病に指定されています。

図 1

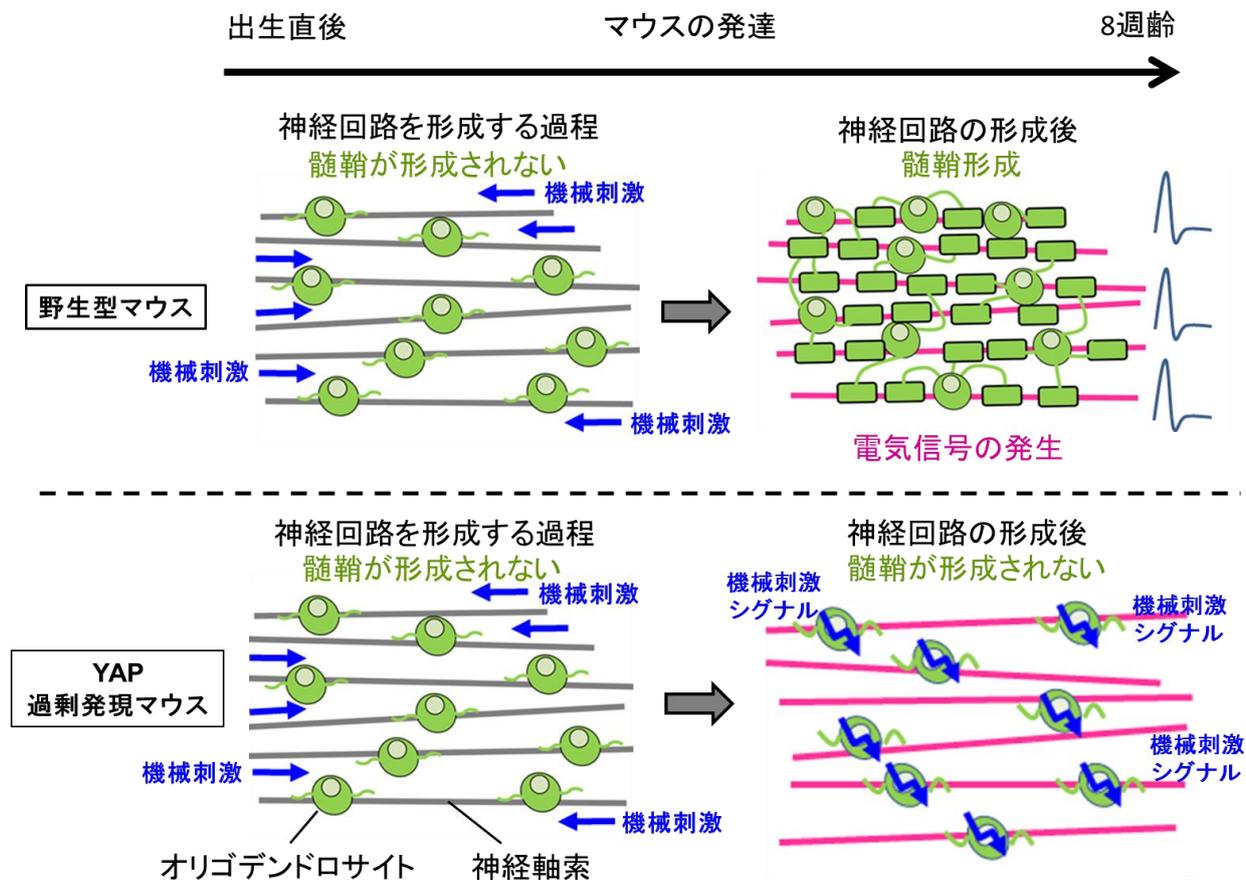
実験手法の一部と結果



ストレッチマシンを用いて細胞に伸展刺激を加えたオリゴデンドロサイト。刺激によってYAP 因子(緑色)が細胞核(青色)へ移行し(図 1A)、その後、標的遺伝子の発現が促進されます。遺伝子操作によってYAP を過剰に発現させたマウスでは、オリゴデンドロサイト内のYAP タンパク質が核へ集積しています(図 1B)。すなわち、YAP を介した機械刺激の活性化を、生体内のオリゴデンドロサイトで再現することができるモデルマウスの作製に成功しました。YAP 過剰発現マウスの脳では、成熟オリゴデンドロサイトの数が減少しました(図 1C)。

図 2

今回の発表内容のモデル図



神経回路が形成される過程では、神経軸索の動きによるメカニカルストレスを受け、オリゴデンドロサイト内の YAP 因子が活性化されます。結果、髄鞘の形成が阻害されます。一旦、神経ネットワークが形成されるとマウスではオリゴデンドロサイトが受けるメカニカルストレスの影響は少なくなると考えられます。結果、YAP 因子が不活性化され、髄鞘の形成が始まります。

一方、YAP 因子が過剰に発現するよう遺伝子操作されたマウスでは、神経ネットワークが形成された後も YAP 因子が細胞の核の中に集積され続けることから YAP の活性化が持続し、結果として髄鞘の形成が阻害されます。

この研究の社会的意義

神経軸索に髄鞘が形成されるタイミングは極めて重要です。神経回路が出来上がる前に髄鞘が形成されると正しい回路構造が出来上がりませんし、遅すぎても学習などに影響がでます。そのため髄鞘形成は、脳機能が確立するにあたり大きな影響を及ぼしていると言えます。つまり、髄鞘を形成する作用機序を理解することは極めて重要です。今回の研究では脳のグリア細胞も YAP というタンパク質を介してメカニカルストレスによる影響を顕著に受けていることが分かりました。本研究は、髄鞘の異常が原因であるさまざまな病気の原因究明と、治療法の開発に大いに役立つと考えられます。



論文情報

<論文タイトル・著者情報>

YAP functions as a mechanotransducer in oligodendrocyte morphogenesis and maturation

Shimizu T, Osanai Y, Tanaka KF, Abe M, Natsume R, Sakimura K, Ikenaka K

GLIA 2016年11月3日オンライン版掲載

本件に関するお問い合わせ先

新潟大学脳研究所 細胞神経生物学分野

准教授 阿部 学

E-mail : manabu@bri.niigata-u.ac.jp