

輝け次代の担い手たち

白質を介した脳の情報処理システムの理解

和氣 弘明

(自然科学研究機構生理学研究所生体恒常機能発達機構研究部門)

はじめに

脳は大きく灰白質と白質に分けることができる。灰白質は神経細胞体、シナプスの存在するところで、白質は髄鞘化された軸索によって構成されている。この構造はあたかも地上の無数のコンピューターが地中のケーブルで繋がれているようになっている。情報ネットワークが機能的に働き、情報が世界のあらゆる場所で共有され、情報交換を可能にするために、ケーブルが非常に重要な役割を担っているのは明白である。ケーブルが接続されているところであれば、瞬時にどの世界ともリアルタイムで通信することができ、必要な情報を取得することができる。このため、このケーブルの通信速度はネットワーク機能において非常に重要な役割を果たし、近年、情報のネットワーク依存性の増加とともに飛躍的にそのスピードは加速している。通信速度とともにネットワーク全体の情報処理のスピードは速くなり、より処理が効率化される。必要とされる情報量に対し、通信速度が遅いと情報交換に障害が発生し、必要な情報の取得ができなくなる。同様のことを脳にも当てはめることができる。すなわち、灰白質で処理された情報は白質を伝って脳の様々な領域に伝達される。この伝達のためのケーブルは中枢神経系においては髄鞘化された軸索で構成されている。中枢神経系のグリア細胞の一つであるオリゴデンドロサイトは軸索周囲を髄鞘化することにより、跳躍伝導を可能にし、神経伝導速度を 50 倍程度まで速めることが可能である¹⁾。これによって脳情報処理が効率化されていると考えられている。この伝

達機能が破綻する結果、すなわちこの髄鞘化の制御機構が破綻した結果として脳情報処理に異常が起き、精神疾患の発症に寄与するのではないかということが示唆されている²⁾。情報の交換に必要とされる伝達スピードの制御という観点から、筆者はこれまで神経活動依存的におきる髄鞘化の研究を行ってきた。本稿では、その概要を紹介させていただく。

脳白質の可塑的变化

オリゴデンドロサイトは中枢神経系の髄鞘化を担う細胞であり、複数の突起で複数の軸索周囲を髄鞘化する。これにより複数の軸索の神経伝導速度を 50 倍程度速めることができる¹⁾。発達期の猫の脊髄においては脊髄の発達によって長さが伸張するにもかかわらずスパイクの到達時間はほぼ一定である³⁾。これは長さの伸張に伴って神経伝導速度が厳密に制御され増加していることを意味する。

これまで、学習・記憶など高次脳機能を担う脳の構成要素としてシナプスが着目され、大脳皮質においては灰白質に着目が置かれ、可塑的变化を担う分子群などの研究が盛んに行われ重要な成果が上げられてきた。近年、MRI を用いた研究によってヒトの白質の構造変化を検出することが可能となり、ジャグリング・ピアノ奏者・タクシーの運転手などの特殊技能を持った人においては fractional anisotropy を用いて評価した白質の信号が増大していることが明らかとなった⁴⁾。これは学習・訓練などに伴う白質の可塑的变化を意味す

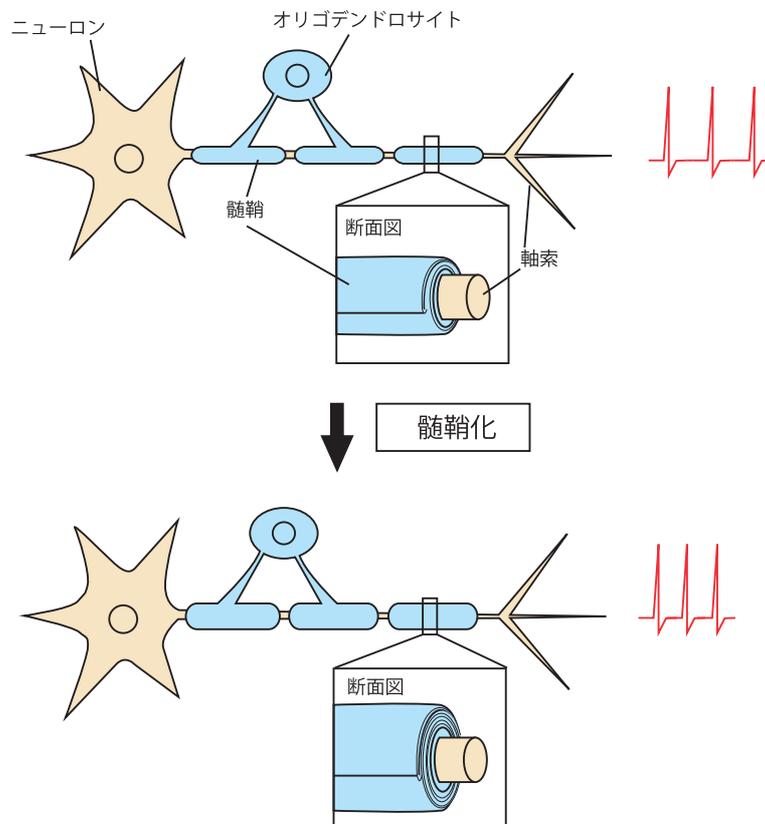


図1 オリゴデンドロサイトは軸索周囲を髄鞘化することにより神経伝導速度を制御する発達や学習・訓練に伴って起こる髄鞘化は神経伝導速度を制御することによって活動電位の伝搬を制御する。

る⁵⁾⁶⁾。さらにこのMRIで検出される信号変化は髄鞘の変化と相関していることが免疫染色によって示され、学習・訓練などによって誘導される白質の可塑的变化は髄鞘変化によって引き起こされていることが明らかとなった⁷⁾。しかしながらこれまで、網膜にTTXを投与した研究⁸⁾や、ナノチューブ周囲⁹⁾、固定した軸索¹⁰⁾にもオリゴデンドロサイトは髄鞘化するといった研究から神経活動依存性の髄鞘化が起きるかどうかは長年議論の的であった。そこで筆者は米国国立衛生研究所においてR. Douglas Fields博士のもとで1. 神経活動依存性の髄鞘化が起きるかどうか、2. 起きるとすればどのような分子メカニズムなのか、3. オリゴデンドロサイトはどのようにして神経活動を受容するかという点に着目して研究を行ってきた。

神経活動依存性の髄鞘化

脊髄後根神経節細胞 (DRG) およびオリゴデンドロサイトの前駆細胞の共培養系を用いて研究を行った。

それまでDRGには神経活動依存的に起こる、2種類の異なる神経伝達物質の放出様式 (小胞性神経伝達物質放出、非小胞性神経伝達物質放出) があることが知られていた¹¹⁾¹²⁾。ボツリヌス毒素を用いて、小胞性の神経伝達物質放出を阻害することによって神経伝達物質に依存して起こるオリゴデンドロサイトの反応を検証した。ボツリヌス毒素で処理した軸索は2週間程度、小胞性神経伝達物質の放出が阻害される。DRGをボツリヌス毒素で処理し、ボツリヌス毒素を除去した後、オリゴデ

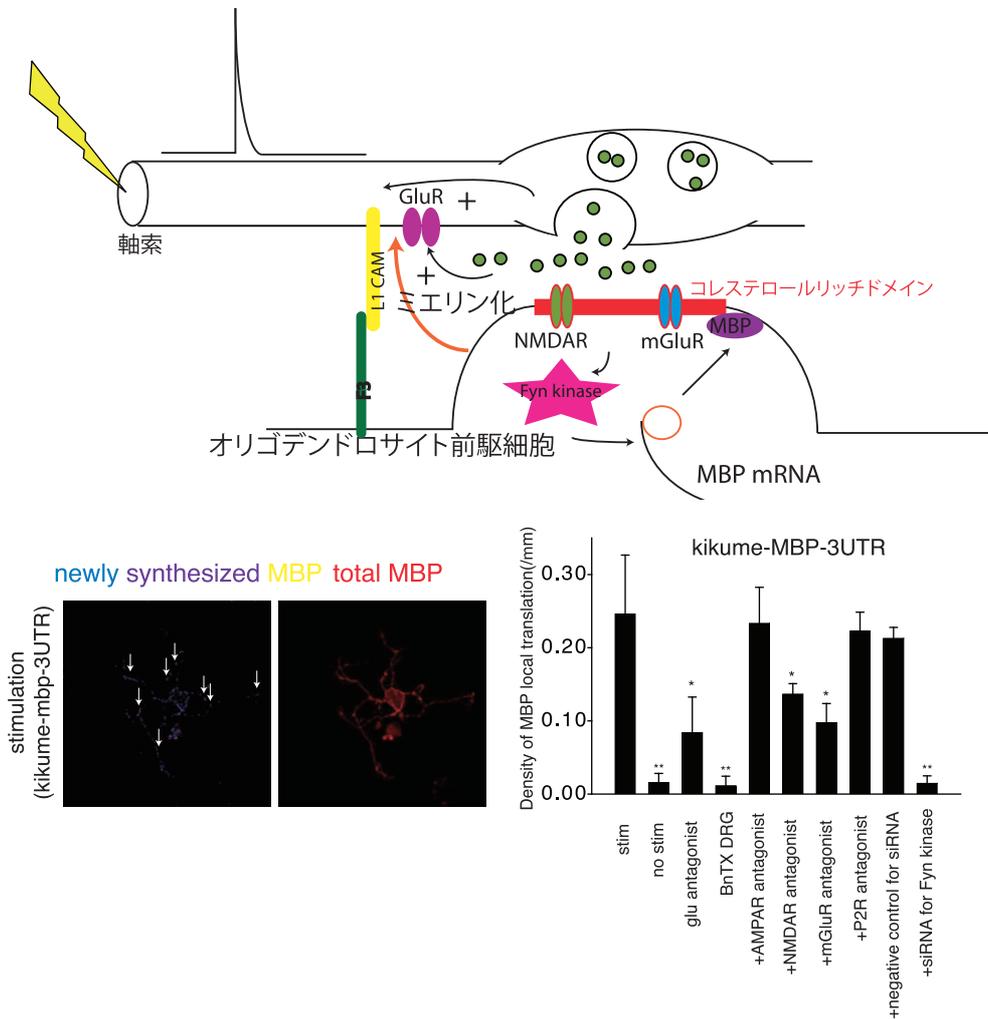


図2 ミエリンベースックプロテインの局所発現は活動電位に応じて放出されるグルタミン酸の小胞性放出に依存する。
(Wake et al., 2011, Science より改変)。

ンドロサイト前駆細胞をその上に培養し、3日後に遺伝子発現を検証し、さらに2週間後に髄鞘を形態的に免疫染色によって検証した。分化マーカーである遺伝子群の発現は変化しないことから、小胞性に放出される神経伝達物質は分化には影響しないことが判明した。一方、ボツリヌス毒素処理群においては髄鞘化の阻害が起きていることが明らかとなった。

オリゴデンドロサイトの機能応答

そこで放出された神経伝達物質によるオリゴデンドロサイトの機能応答を捉えるためにカルシウムイメージング法を用いた。正常のDRGの上に培養したオリゴデンドロサイトは軸索を電気刺激することによってその細胞体にゆっくりとしたカルシウム応答を突起に速いカルシウム応答を認めることがわかった。細胞体に起こるゆっくりとしたカルシウム応答はATPの受容体によって阻害

される。そのためこの細胞体におこるゆっくりとしたカルシウム応答がオリゴデンドロサイト前駆細胞の分化状態を規定していることが考えられた。突起に起こる速いカルシウム応答は、ボツリヌス毒素で処理した DRG と共培養したオリゴデンドロサイト前駆細胞では抑制されていることがわかった。また、このカルシウム上昇はグルタミン酸受容体の拮抗剤によっても抑制されることが明らかとなった。すなわち、軸索から活動電位によって小胞性依存的に起こるグルタミン酸の放出は、突起の速いカルシウム応答を引き起こすことを明らかにした。活動電位によってこの突起に生じる速いカルシウム応答が髄鞘化を促進するメカニズムを検討するためにミエリン塩基性タンパク質 (MBP) の局所発現に着目した。

MBP の局所タンパク質発現

ミエリン塩基性タンパク質は、合成された mRNA が突起の局所に運ばれ、そこでタンパク質発現するというユニークなタンパク質発現様式を持つことが知られている¹³⁾。そこでこの局所発現を可視化することによってその神経活動依存性を検討した。KIKUME タンパク質という UV によって色が可変するタンパク質を用いた¹⁴⁾。MBP およびその 3'UTR さらに MBP と 3'UTR を KIKUME と結合したタンパク質をオリゴデンドロサイトにのみ発現させた。このオリゴデンドロサイト前駆細胞を DRG と 3 日間共培養した。3 日目にまず UV を照射することによってタンパク質に結合している色をすべて赤に変化させ、その後、転写阻害剤のもとで電気刺激を行い活動電位を誘導し、30 分ほど培養した。その後緑色のスポット数を計測することによって局所タンパク質を定量したところ、3'UTR を持つコンストラクトは電気刺激によって有意に局所タンパク質発現が起こることがわかった。そのコンストラクトを用いて、局所発現を担うメカニズムを調べた。ボツリヌス毒素で処理した軸索と共培養もしくはグルタミン酸受容体の拮抗剤投与によって局所タンパク質発現は有意に減少することから、MBP の局所

タンパク質発現は活動電位によって小胞依存性に放出されるグルタミン酸によって誘導されることがわかった。さらに詳細にメカニズムを検討したところ、NMDA 型受容体もしくは代謝型グルタミン酸受容体を介して、さらに Fyn キナーゼの活性化によって MBP の局所タンパク質発現が誘導されることが明らかとなった¹⁵⁾。

活動電位に依存した髄鞘化

上述した結果は、同一の培養における軸索においても起こる。すなわち、ボツリヌス毒素で処理した軸索群と処理していない軸索群を共培養し、その上にオリゴデンドロサイトをさらに培養したところ、処理していない軸索群に有意に局所タンパク質発現が起こること、さらにそれによって処理していない軸索に有意に髄鞘化が起こることを示した。またこの髄鞘化を誘因する局所カルシウム応答はシナプス応答のように細胞全体に電位変化をもたらすものではなく局所のカルシウム応答のみによって引き起こされることを示した¹⁶⁾。このことによって神経活動依存性に起こる髄鞘化の分子メカニズムを明らかとした。さらにこのような小胞依存性に放出される神経伝達によって有意に髄鞘化が起こることは *in vivo* においても起こることが示され、普遍的な現象であることが示された¹⁷⁾¹⁸⁾。また神経活動依存的な髄鞘化が成熟した動物においても示された⁷⁾。また成熟動物において Myelin regulatory factor (MyRF) の発現を阻害すると、オリゴデンドロサイト前駆細胞から成熟オリゴデンドロサイトへの分化が阻害される。この遺伝子进行操作することによって、成熟動物における新規髄鞘化の阻害が運動学習の阻害をもたらすことが明らかとなった¹⁹⁾。近年、このように髄鞘制御が損なわれた場合に生じる疾患が検証されている。事実、統合失調症の患者のスクリーニングによって髄鞘関連タンパク質の発現を統合失調症患者で認められる²⁰⁾。これは情報処理の効率化・学習過程には新規髄鞘化が必須であり、その発現・機能変化による生理的機能の破綻によって情報処理異常が生じ、発達障害・精神疾患を生じる可能

性を示唆する²¹⁾。

おわりに

近年、白質の脳高次機能に対する寄与が着目されている。神経活動依存性の髄鞘化は発達、成熟期の回路形成、その可塑的变化において重要であり、今後、白質の変化すなわち髄鞘の制御によってどのように情報処理が効率化されるか、またその破綻によって生じる精神疾患の回路基盤の解明が期待される。

謝 辞

米国留学中の Dr. R Douglas Fields およびラボの皆様、さらには帰国後多くのご支援とご指導を頂きました松崎政紀教授、鍋倉淳一教授およびその研究室の皆様に感謝いたします。さらにこのような執筆の機会をいただきました澤本和延教授および神経化学会の編集部の皆様に感謝申し上げます。

文 献

- 1) Sanders FK, Whitteridge D. Conduction velocity and myelin thickness in regenerating nerve fibres. *The Journal of physiology*, 105, 152-174 (1946); published online Epub Sep 18.
- 2) Fields RD. White matter in learning, cognition and psychiatric disorders. *Trends in neurosciences*, 31, 361-370 (2008); published online Epub Jul (10.1016/j.tins.2008.04.001).
- 3) Song WJ, Okawa K, Kanda M, Murakami F. Perinatal development of action potential propagation in cat rubrospinal axons. *The Journal of physiology*, 488 (Pt 2), 419-426 (1995); published online Epub Oct 15.
- 4) Scholz J, Klein MC, Behrens TE, Johansen-Berg H. Training induces changes in white-matter architecture. *Nature neuroscience*, 12, 1370-1371 (2009); published online Epub Nov (10.1038/nn.2412).
- 5) Fields RD. Imaging learning: the search for a memory trace. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 17, 185-196 (2011); published online Epub Apr (10.1177/1073858410383696).
- 6) Zatorre RJ, Fields RD, Johansen-Berg H. Plasticity in gray and white: neuroimaging changes in brain structure during learning. *Nature neuroscience*, 15, 528-536 (2012); published online Epub Apr (10.1038/nn.3045).
- 7) Sampaio-Baptista C, Khrapitchev AA, Foxley S, Schlagheck T, Scholz J, Jbabdi S, DeLuca GC, Miller KL, Taylor A, Thomas N, Kleim J, Sibson NR, Bannerman D, Johansen-Berg H. Motor skill learning induces changes in white matter microstructure and myelination. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 33, 19499-19503 (2013); published online Epub Dec 11 (10.1523/jneurosci.3048-13.2013).
- 8) Barres BA, Raff MC. Proliferation of oligodendrocyte precursor cells depends on electrical activity in axons. *Nature*, 361, 258-260 (1993); published online Epub Jan 21 (10.1038/361258a0).
- 9) Lee S, Leach MK, Redmond SA, Chong SY, Mellon SH, Tuck SJ, Feng ZQ, Corey JM, Chan JR. A culture system to study oligodendrocyte myelination processes using engineered nanofibers. *Nature methods*, 9, 917-922 (2012); published online Epub Sep (10.1038/nmeth.2105).
- 10) Rosenberg SS, Kelland EE, Tokar E, De la Torre AR, Torre la, Chan JR. The geometric and spatial constraints of the microenvironment induce oligodendrocyte differentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105, 14662-14667 (2008); published online Epub Sep 23 (10.1073/pnas.0805640105).
- 11) Fields RD, Stevens B. ATP: an extracellular signaling molecule between neurons and glia. *Trends in neurosciences*, 23, 625-633 (2000); published online Epub Dec.
- 12) Fields RD, Ni Y. Nonsynaptic communication

- through ATP release from volume-activated anion channels in axons. *Science signaling*, 3, ra73 (2010) 10.1126/scisignal.2001128.
- 13) Ainger K, Avossa D, Morgan F, Hill SJ, Barry C, Barbarese E, Carson JH. Transport and localization of exogenous myelin basic protein mRNA microinjected into oligodendrocytes. *The Journal of cell biology*, 123, 431-441 (1993); published online Epub Oct.
 - 14) Kennedy MJ, Davison IG, Robinson CG, Ehlers MD. Syntaxin-4 defines a domain for activity-dependent exocytosis in dendritic spines. *Cell*, 141, 524-535 (2010); published online Epub Apr 30 (10.1016/j.cell.2010.02.042).
 - 15) Wake H, Lee PR, Fields RD. Control of local protein synthesis and initial events in myelination by action potentials. *Science (New York, N.Y.)*, 333, 1647-1651 (2011); published online Epub Sep 16 (10.1126/science.1206998).
 - 16) Wake H, Ortiz FC, Woo DH, Lee PR, Angulo MC, Fields RD. Nonsynaptic junctions on myelinating glia promote preferential myelination of electrically active axons. *Nature communications*, 6, 7844 (2015) 10.1038/ncomms8844.
 - 17) Hines JH, Ravanelli AM, Schwindt R, Scott EK, Appel B. Neuronal activity biases axon selection for myelination in vivo. *Nature neuroscience*, 18, 683-689 (2015); published online Epub May (10.1038/nn.3992).
 - 18) Mensch S, Baraban M, Almeida R, Czopka T, Ausborn J, El Manira A, Lyons DA. Synaptic vesicle release regulates myelin sheath number of individual oligodendrocytes in vivo. *Nature neuroscience*, 18, 628-630 (2015); published online Epub May (10.1038/nn.3991).
 - 19) McKenzie IA, Ohayon D, Li H, de Faria JP, Emery B, Tohyama K, Richardson WD. Motor skill learning requires active central myelination. *Science (New York, N.Y.)*, 346, 318-322 (2014); published online Epub Oct 17 (10.1126/science.1254960).
 - 20) Hakak Y, Walker JR, Li C, Wong WH, Davis KL, Buxbaum JD, Haroutunian V, Fienberg AA. Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98, 4746-4751 (2001); published online Epub Apr 10 (10.1073/pnas.081071198).
 - 21) Nave KA, Ehrenreich H. Myelination and oligodendrocyte functions in psychiatric diseases. *JAMA psychiatry*, 71, 582-584 (2014); published online Epub May (10.1001/jamapsychiatry.2014.189).