

2022 年度  
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	加藤 大輔
研究機関名	国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学
所属部署名	大学院医学系研究科 機能形態学分子細胞学
役職名	講師
研究課題名	髄鞘がもつ多面的機能の理解に基づく神経精神疾患の病態解明
研究実施期間	2022 年 4 月 1 日～2023 年 3 月 31 日

### 研究成果の概要

脳は灰白質と白質で構成されている。学習・記憶などの高次脳機能は、灰白質にある神経細胞の活動が時間的に制御されることで動作するため、これまでは神経細胞そのものの可塑的変化を高次脳機能と結びつける研究が精力的に行われてきた。そのため白質に焦点を当て、高次脳機能の制御機構を検証した研究は少ない。白質は髄鞘化された軸索であり、近年、髄鞘化を担うオリゴデンドロサイトとその前駆細胞(OL/OPC)は、神経細胞活動を時間的に制御できることが判明したため、大変注目されている。しかしその詳細な機序は不明である。そこで本研究は、OL/OPC による神経細胞活動の時間的制御機構を解明することで、白質による神経細胞活動の時間的制御という新たな高次脳機能を考察する概念の構築を目指した。まず、生体内で OL/OPC の機能応答を可視化するために、OL/OPC へ緑色カルシウム感受性蛍光タンパク質を導入し、細胞表面に発現する神経伝達物質に対する受容体(AMPA 受容体や ATP 受容体)を介する機能応答を 2 光子顕微鏡により定量化した。その結果、AMPA 受容体を介する機能応答は ATP 受容体を介する機能応答より速く、OL/OPC の機能応答の特性は細胞表面に発現する神経伝達物質の受容体ごとで異なることが判明した。次に、質量分析顕微鏡を用いて運動学習で変化する脂質を同定し、その発現量と運動学習を担う神経細胞活動との相関を検証した。その結果、運動学習の前期～中期にはスフィンゴミエリン、中期～後期にはガラクトセラミドが上昇し、これらの発現量と運動学習を担う神経細胞活動が相関することも分った。さらに、ガラクトセラミドの合成を OL/OPC 特異的に阻害すると、運動学習が障害された。これらの結果から、神経活動依存的に髄鞘を構成する脂質発現量が増加するとともに、脂質発現量を時間的に制御することで白質機能を操作できる可能性が示唆された。