

2023 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	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

### 研究成果の概要

白質は髄鞘化された軸索で構成され、脳領域間を繋ぐケーブルとして働き、活動電位の伝導速度を制御する。さらに近年、脂質に富む髄鞘を形成するオリゴデンドロサイト(OL)とその前駆細胞(OPC)は、高次脳機能の基盤である神経細胞活動を時間的に制御できることも明らかとなった。しかしその詳細な機序は不明である。そこで本研究は、OPC/OL 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。まず初めに 2 光子顕微鏡を用い、野生型マウスの OPC/OL の機能応答を可視化し、その応答特性を抽出・定量化した。その結果、OPC/OL の機能応答は神経活動依存的に変化し、グルタミン酸や ATP 等の神経伝達物質ごとで異なる制御を受けることが明らかとなった。次に、OPC/OL の機能応答が、加齢を危険因子とするアルツハイマー型認知症(AD)病態にどう関与しているかを検証した。その結果、行動異常が出現する前(5 ヶ月齢)の AD マウスにおいて、OPC/OL の機能応答が変容していることが明らかとなった。これらの結果から、OPC/OL の機能制御は AD 病態の改善に繋がる可能性が示唆された。次に、運動学習課題、質量分析顕微鏡を用い、OPC/OL の機能制御因子を網羅的に探索した。その結果、運動学習の初期には脂質分子であるスフィンゴミエリンが、中後期にはガラクトセラミドが上昇し、さらにこれらの発現量と運動学習に重要な神経細胞活動が相関することが判明した。さらに、OPC/OL 特異的にガラクトセラミド合成を阻害すると、運動学習効率が低下することも明らかとなった。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分子の発現量が増加するとともに、OPC/OL 特異的な脂質分子の発現制御により白質機能が操作できる可能性が示唆された。今後、AD や多発性硬化症など病態が髄鞘の変化に関連して進行する疾患への治療戦略の創出が期待される。