

2023年2月22日

報道機関 各位

新潟大学
自治医科大学
生理学研究所【配信先】新潟県政記者クラブ、文部科学記者会、科学記者会、
岡崎市政記者会

脳脊髄液を感知する謎のニューロン

－ 歩行をになう神経回路と機能を解明 －

新潟大学脳研究所システム脳病態学分野の中村由香特任助手、上野将紀教授らの研究グループは、自治医科大学/生理学研究所の大野伸彦教授、新潟大学大学院医歯学総合研究科の倉部美起助教、紙谷義孝准教授（研究当時、現・岐阜大学）、新潟大学脳研究所の田井中一貴教授、松澤等准教授（研究当時、現・柏葉脳神経外科病院）との共同研究により、脳脊髄液^(注1)の探知に関わると想定されてきた謎の細胞、脳脊髄液接触ニューロン（cerebrospinal fluid-contacting neurons）がもつ神経のネットワークと歩行運動への機能を明らかにしました。

【本研究成果のポイント】

- 脳脊髄液接触ニューロンを標識・操作する方法を発見した
- 脳脊髄液接触ニューロンの構造と接続様式を見出した
- 脳脊髄液接触ニューロンの歩行運動への関与を見出した

I. 研究の背景

脳脊髄液接触ニューロン（cerebrospinal fluid-contacting neurons；CSF-cNs）は、脊髄の中心管に沿って並び、樹状突起を中心管内の脳脊髄液へと伸ばすユニークな神経細胞です（図1A）。今から100年前、この細胞は、ヒトを含め200種を超える脊椎・脊索動物で保存されていることが報告され（Kolmer, 1921；Agduhr, 1922）、その特徴的な構造から、脳脊髄液内の情報を受け取る感覚細胞、あるいは脳脊髄液へ情報を伝達する分泌細胞であることが想定されました。しかし、その機能は長らく不明のままでした（Vigh et al., 2004）。近年、ゼブラフィッシュやヤツメウナギにおいて、この細胞は、脳脊髄液のpHや構成成分を化学的に受容できること、また脳脊髄液の流れや脊髄の動きを感知し、遊泳運動や体軸の姿勢を制御することが明らかになってきました（Orts-Del'Immagine and Wyart, 2017）。しかし私たち哺乳類において、CSF-cNsのもつ構造や機能は理解が進んでいませんでした。

II. 研究の概要・成果

本研究グループは、大脳皮質から脊髄へと伸びる皮質脊髄路の研究をする過程で (Ueno et al., 2018), マウスの脳室内にアデノ随伴ウイルス (adeno-associated virus; AAV) を投与すると, CSF-cNs に感染し, 特異的に標識できることを偶然に発見しました (図 1 B)。この方法は, CSF-cNs に任意の遺伝子を導入し, 標識や活動の操作を可能とする点で, 構造や機能を理解する画期的な方法と考えられました。そこでまず, CSF-cNs に蛍光タンパク質を発現させて標識し, 脊髄を透明化して, 1 細胞の構造を 3 次元で観察してみました。すると, 中心管周囲に位置する CSF-cNs は, 腹側の白質 (腹索) へと軸索を伸ばし, さらに 1,800~7,800 μm にもおよぶ距離を前方へと伸ばし, その後再び戻るように中心管へと達することがわかりました (図 1 C)。次にその接続先を探すと, 抑制性の神経伝達物質 GABA を持ったシナプスによって, 他の CSF-cNs へつながっていることがわかりました。このつながりは, 3 次元での電子顕微鏡の観察や光遺伝学^(注2)を用いた電気生理学的な解析でも確かめられました。以上から CSF-cNs は, 自身より前側の CSF-cNs とつながり, その活動を抑える神経回路をもっていることがわかりました。

さらに CSF-cNs は, 体幹の筋肉を動かす運動ニューロンや脊髄の介在ニューロンともつながっていることがわかりました (図 1 D)。そこで運動の制御に関わっているのか調べるため, 化学遺伝学^(注2)の方法を用いて CSF-cNs の活動を抑制してみました。するとマウスは, トレッドミルやしごの上をうまく走ることができなくなりました。

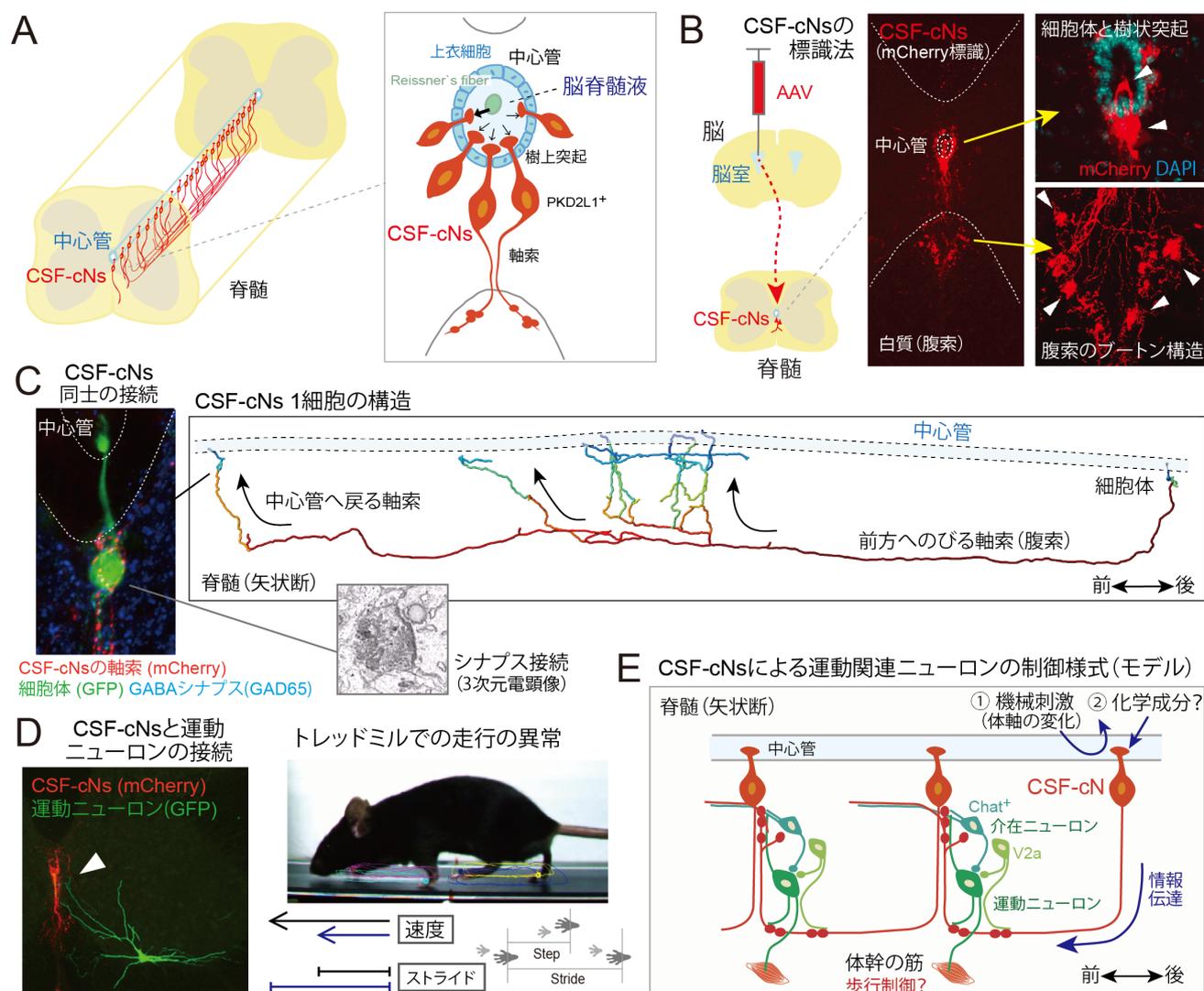


図 1. 脳脊髄液に接する CSF-cNs の構造と機能。(A) 中心管に並び、脳脊髄液内に接する CSF-cNs の構造。(B) AAV の脳室内投与により CSF-cNs を標識する方法を発見。赤色蛍光タンパク mCherry で標識 (右写真)。(C) 1 細胞標識によってわかった前後軸に伸びる細胞構造と CSF-cNs 同士の接続 (左写真)。(D) 体幹の筋を支配する運動ニューロンと CSF-cNs の接続 (左写真)。CSF-cNs の活動抑制により現れるトレッドミル走行の異常 (右)。(E) CSF-cNs が作る神経回路網による運動制御のモデル (仮説)。Nakamura et al., *eLife* 2023 を改訂。

III. 今後の展開

以上のことから、CSF-cNs は、脊髄の前後軸に沿って回路網をつくり、スムーズな歩行運動を行えるようコントロールしていることが明らかとなりました。CSF-cNs は機械的な刺激に応答することが報告されていることから、体軸や脊髄の動きを感知し、運動に関わるニューロンの活動をコントロールすることで、歩行運動を調節すると推測されました (図 1 E)。哺乳類では、四肢の筋肉の動きを感知する筋紡錘とゴルジ腱器官による固有感覚が発達していますが、脊髄や体軸の曲がりを感じする固有感覚のシステムも、生体に備わっていることが示唆されました。情報伝達の仕組みのさらなる解明が求められます。

一方 CSF-cNs は、化学的な成分を受容できることも示されています。しかし、脳脊髄液の成分を感知するセンサーとしての生理学的な意義は不明のままです。脊髄全体に張り巡らされたこの細胞が、どのようなシグナルを探知し、どのような機能を発揮するのか、その役割はまだ多くの謎に包まれています。本研究で見出した標識・操作法は、その謎に迫りうる方法論であり、さらなる研究の進展が期待されます。

IV. 研究成果の公表

本研究成果は、2023 年 2 月 21 日、科学誌「*eLife*」に掲載されました。

論文タイトル：Cerebrospinal fluid-contacting neuron tracing reveals structural and functional connectivity for locomotion in the mouse spinal cord

著者：Yuka Nakamura, Miyuki Kurabe, Mami Matsumoto, Tokiharuru Sato, Satoshi Miyashita, Kana Hoshina, Yoshinori Kamiya, Kazuki Tainaka, Hitoshi Matsuzawa, Nobuhiko Ohno, Masaki Ueno

doi : 10.7554/eLife.83108

VI. 謝辞

本研究は、科研費挑戦的研究 (萌芽) 17K19443, 20K21460, AMED-CREST (JP21gm1210005), 先端バイオイメージング支援プラットフォーム (JP16H06280, JP22H04926) などの支援を受けて行われました。

【用語解説】

(注 1) 脳脊髄液：脳内の脳室や脊髄の中心管、くも膜下のなかを流れる液体で、脳や脊髄を保護するほか、循環して栄養や老廃物を流していると考えられている。

(注 2) 光遺伝学と化学遺伝学：光を当てたり化学物質を投与することで、特定の神経の活動を操作することができる方法。

本件に関するお問い合わせ先

【研究に関すること】

新潟大学脳研究所システム脳病態学分野

教授 上野 将紀（うえの まさき）

TEL：025-227-0684 E-mail：ms-ueno@bri.niigata-u.ac.jp

大学共同利用機関法人自然科学研究機構

生理学研究所 超微形態研究部門/

自治医科大学 医学部 組織学部門

教授 大野 伸彦（おおの のぶひこ）

TEL：0285-58-7314 E-mail：nohno@nips.ac.jp

【広報担当】

新潟大学広報室

TEL：025-262-7000 E-mail：pr-office@adm.niigata-u.ac.jp

自治医科大学大学事務部研究支援課

TEL：0285-58-7550 E-mail：shien@jichi.ac.jp

生理学研究所 研究力強化戦略室

TEL：0564-55-7722 E-mail：pub_adm@nips.ac.jp