

手足の運動制御に関わる神経回路の形成異常と機能障害を発見

研究成果のポイント

1. 脳の形成に重要な役割を持つ脱硫酸化酵素 Sulf1 と Sulf2^(注1)を破壊したマウスで、手足の運動に関わる皮質脊髄路が異常な投射^(注2)を示すことを発見しました。
2. また、このマウスでは手(前肢)の細かい運動に異常が生じることを明らかにしました。
3. 本研究の成果は皮質脊髄路形成や手の微細運動を制御するメカニズムの解明につながることで期待されます。

国立大学法人筑波大学医学医療系 梶正幸教授、玉岡晃教授らの研究グループは、脳の形成に重要な役割を持つ2つの脱硫酸化酵素の遺伝子を破壊したダブルノックアウトマウスで、皮質脊髄路の投射が異常であること、前肢の微細な運動に障害があることを明らかにしました。

大脳皮質と脊髄をつなぐ皮質脊髄路は、手足の運動制御に重要な役割を果たす神経回路です。体の中で最も長い神経路であることから、正しい回路を作るために多くの遺伝子が必要なことが分かっていますが、その詳細な仕組みや、完成した皮質脊髄路が手足の運動をどのようにコントロールするかなどについては、今なお未解明の問題が残されています。

左右の大脳皮質から伸びる皮質脊髄路は、通常、ほとんどが延髄で正中線(脳を左右に分ける中央線)を交叉して反対側の脊髄に入りますが、本研究で用いたダブルノックアウトマウスでは、この交叉が異常になることが分かりました。つまり、神経線維の約半数は正常通りに交叉しますが、残り半数は交叉せずに同側を伸びるため、結果として、片側の皮質脊髄路が脊髄の両側に投射することとなり、脳の片側を刺激すると両側の前肢が動くことが明らかになりました。また、歩行や普通の運動は上手できますが、前肢の細かい運動に異常が生じることが明らかになりました。

本研究によって、皮質脊髄路形成や手の微細な運動の制御機構の理解がいつそう深まることが期待されます。また、左右の手の動きの異常に関するヒト神経疾患との関連を明らかにできる可能性があります。

本研究の成果は2020年1月21日付「Frontiers in Molecular Neuroscience」で公開されました。

* 本研究は日本学術振興会・科学研究費補助金(課題番号 22123006、25293065)、公益財団法人 武田科学振興財団、内藤記念科学振興財団の助成によって実施されました。

研究の背景

運動や知覚、記憶、学習などの脳機能は、それらをコントロールする神経回路が正しく形成されることによって成り立っています。神経回路が形成される過程で、神経細胞は、軸索と呼ばれる長い突起を標的細胞に向けて伸長し、神経回路を形成します。手足の運動に関わる皮質脊髄路は、大脳皮質から脊髄までの長距離を伸びる神経軸索の束であり、胎児期および生後に皮質脊髄路軸索が正しく伸長するためには、多くの遺伝子の働きが重要であることが分かっています。

本研究グループはこれまでに、細胞外糖鎖の一種であるヘパラン硫酸^(注3)を脱硫酸化する酵素Sulfatase 1 (Sulf1)とSulfatase 2 (Sulf2)を破壊したダブルノックアウトマウスを用いて、両遺伝子が胎児期の皮質脊髄路形成に重要な役割を果たしていることを明らかにしました。しかしながら、ダブルノックアウトマウスの皮質脊髄路の生後発達や成獣における運動への影響は不明でした。

研究内容と成果

本研究では、この成獣ダブルノックアウトマウスにおける皮質脊髄路の投射と機能を調べました。正常マウスでは、片側の大脳皮質から伸びる皮質脊髄路軸索は延髄の正中線付近を束になって伸長した後、ほとんど(95%以上)が延髄後方で正中線を交叉し脊髄の反対側に投射します。一方、2つの遺伝子を破壊したダブルノックアウトマウスでは、延髄で正中線を交叉する軸索と、交叉せずに同側を伸長する軸索が混在する異常が観察されました(図左)。また、片側の大脳皮質を電気刺激し、そこから伸びる皮質脊髄路を人為的に活動させると、正常マウスでは反対側の前肢だけが動くのに対し、ダブルノックアウトマウスでは両方の前肢が同時に動くことが分かりました。以上の結果は、ダブルノックアウトマウスでは、脊髄の両側に投射した神経線維が働くことによって、左右の手足の動きをコントロールしていることを裏付けています。さらに、前肢の細かい運動機能を評価する Single pellet reaching テストなどの行動実験を行い、ダブルノックアウトマウスは、目標物に対して前肢を伸ばし正確に物をつかむ運動が上手くできないことを明らかにしました(図右)。本研究の成果は、皮質脊髄路の形成機構や手の運動制御機構の解明に向けて重要な知見であると考えられます。

今後の展開

片側の手を動かすと反対側の手も動いてしまう、先天性鏡像運動症^(注4)と呼ばれる神経疾患があります。一部の先天性鏡像運動症の人では脊髄両側投射を示すことが知られていますが、この特徴は、本研究で用いたダブルノックアウトマウスとよく似ています。このことから、今後、ダブルノックアウトマウスの運動機能を詳細に調べることで、神経回路形成異常による運動調節障害の神経機構の解明につながる可能性があります。

参考図

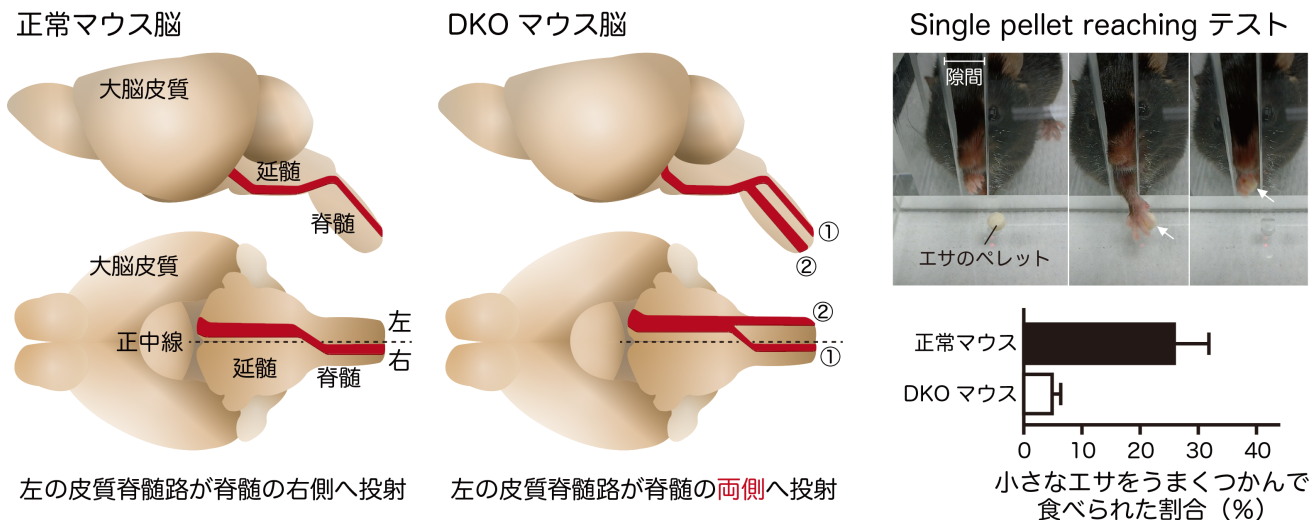


図 (左)成獣マウス脳の模式図(上段が左側面図、下段が底面図)。延髄から脊髄における左の皮質脊髄路の経路を赤で示す(大脳皮質から延髄までの経路は省略)。正常マウスでは、左側の大脳皮質から伸びる軸索は、ほとんどが延髄と脊髄の境界で正中線(破線)を交叉した後、脊髄の右側を下行し右側の手足の運動を制御する。ダブルノックアウト(DKO)マウスでは、左側の軸索が脊髄の両側へ投射し、両側の手足の運動を制御する。①と②はそれぞれ、正中線を交叉する軸索としない軸索を示す。

(右)Single pellet reaching テストの結果。透明な箱の隙間から前肢を伸ばし、壁の向こうに置かれた小さなエサをつかみ取り食べることができるか(矢印)を調べることで、前肢の細かい運動機能を評価する。ダブルノックアウトマウスは正常マウスに比べてエサをうまくつかめない。

用語解説

注1) Sulfatase 1(Sulf1)、Sulfatase 2 (Sulf2)

ヘパラン硫酸糖鎖内部の特定の硫酸基を分解することにより細胞間の情報伝達を調節する酵素。両遺伝子を同時に破壊したダブルノックアウトマウスの胎児脳では、皮質脊髄路軸索が伸びる経路で過剰に硫酸化されたヘパラン硫酸が増えることにより軸索誘導シグナルが変化する結果、皮質脊髄路の形成が異常になる。

注2) 投射

ある神経細胞から伸びた軸索が標的となる神経細胞に到達し神経回路を形成すること。皮質脊髄路は大脳皮質の神経細胞から伸びる軸索の束であり、脊髄の神経細胞に投射する。

注3) ヘパラン硫酸

グルクロン酸またはイズロン酸と N-アセチルグルコサミンからなる二糖単位が 50~100 回繰り返した糖鎖で、生体内ではタンパク質と結合した形で存在している。体内に広く存在し、細胞外で様々な分子と相互作用することにより、多様な生理機能を発揮する。ヘパラン硫酸内部には硫酸化され得る部位が多数存在するが、硫酸化は糖鎖全体として均一に起こるわけではなく、硫酸化パターンの違いによってどのような細胞外分子とどの程度の親和性で結合するのかが異なる。

注4) 先天性鏡像運動症

片側の手を動かすと反対側の手が不随意に動く疾患で、原因の1つとして皮質脊髄路の脊髄への両側投射が考えられている。

掲載論文

- 【題名】 Abnormal pyramidal decussation and bilateral projection of the corticospinal tract axons in mice lacking the heparan sulfate endosulfatases, Sulf1 and Sulf2
(ヘパラン硫酸の脱硫酸化酵素 Sulf1 と Sulf2 の欠損マウスにおける皮質脊髄路の錐体交叉異常と脊髄両側性投射)
- 【著者名】 Satoshi Aizawa[†], Takuya Okada[†], Kazuko Keino-Masu, Tri Huu Doan, Tadachika Koganezawa, Masahiro Akiyama, Akira Tamaoka, Masayuki Masu (†貢献度が同等の筆頭著者)
- 【掲載誌】 Frontiers in Molecular Neuroscience (DOI: 10.3389/fnmol.2019.00333)

問合わせ先

榭 正幸(ます まさゆき)

筑波大学 医学医療系 生命医科学域 分子神経生物学 教授