

令和 4 年 9 月 13 日現在

機関番号：32202

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K22691

研究課題名（和文）視覚神経回路形成におけるオリゴデンドロサイトの機能解析

研究課題名（英文）Analysis of oligodendrocyte functions for the optic nerve development

研究代表者

長内 康幸（Osanai, Yasuyuki）

自治医科大学・医学部・助教

研究者番号：90758004

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：幼少期の視覚的体験が欠如すると弱視になることが知られているが、なぜこのような現象が起こるのか十分に分かっていなかった。我々はマウスを暗所飼育することで幼少期の暗所飼育が視神経に与える影響を検討した。その結果幼少期に2週間暗所飼育されたマウスの視神経では正常な神経伝導に必要な髄鞘と呼ばれる構造が短くなることが明らかになった。短い髄鞘は伝導速度を低下させ視力の低下につながる。本研究により幼若期の視覚欠如が成熟期の視神経の形態障害につながることを示され、弱視のメカニズムの一部が明らかとなった。本研究内容は2022年8月6日Neurochemical Research誌のオンライン版に先行掲載された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

幼少期に何らかの理由で視覚経験が欠如すると、成長してから十分な視覚経験を与られても視力が正常にならない弱視という疾患になり、メガネなどで矯正することも出来ない。弱視の原因は脳の視覚回路にあると考えられていたが、我々は本研究で幼少期の視覚遮断が脳よりも手前の視神経のレベルで異常をきたすことを明らかにした。この視神経の異常（髄鞘の短縮）が暗所飼育から数週間経過した成熟期で観察されたことから、幼少期の視覚遮断は長期にわたる髄鞘の異常をきたす事が明らかになった。眼からの情報は視神経を介して脳に伝えられるため、視神経での髄鞘の異常は脳回路の形成を阻害している可能性もある。

研究成果の概要（英文）：Effects of visual deprivation during an early developmental period in visual pathway structures are unclear. Using mice reared in dark during P19-P32, we analyzed the optic nerve structure of the adult mice that reared in dark during an early developmental period. We found that myelin sheaths on dark-reared mouse optic nerve were shorter than that in normally reared mice. In addition, the axons in optic chiasm tended to be smaller in dark reared mice. These findings indicated that dark rearing during the early developmental period affects the morphology of visual pathway and that cannot be normal, even if mice are reared in normal condition after dark rearing.

研究分野：神経科学

キーワード：弱視 髄鞘 オリゴデンドロサイト

## 1. 研究開始当初の背景

幼少期に正常な視覚体験が得られなければ、メガネなどで矯正しても視力が改善しない弱視になることが知られている。弱視は早期発見・治療が重要であり、10歳以降からの治療では視力が十分に回復しないケースが多いとされる。今まで弱視は脳回路が正常に形成されないために起こるとされてきた。しかしながら我々は先行研究で脳ではなく脳と眼を繋ぐ視神経に異常が生じている可能性に気付いた(Osanai et al., *Glia*, 2018)。そこで本研究では、マウスを用いて幼少期の視覚体験の欠如が成熟期の視神経に与える影響を解析した。

## 2. 研究の目的

弱視に関する研究は大脳皮質や外側膝状体などの脳部位に注目して行われてきた。しかし眼と脳を繋ぐ視神経や視交叉に影響があれば脳の障害や視力の低下が引き続いて起こってくる可能性が高い。そこで本研究は、幼少期の視覚体験の欠如が成熟期の視神経・視交叉の形態に与える影響を検証した。

## 3. 研究の方法

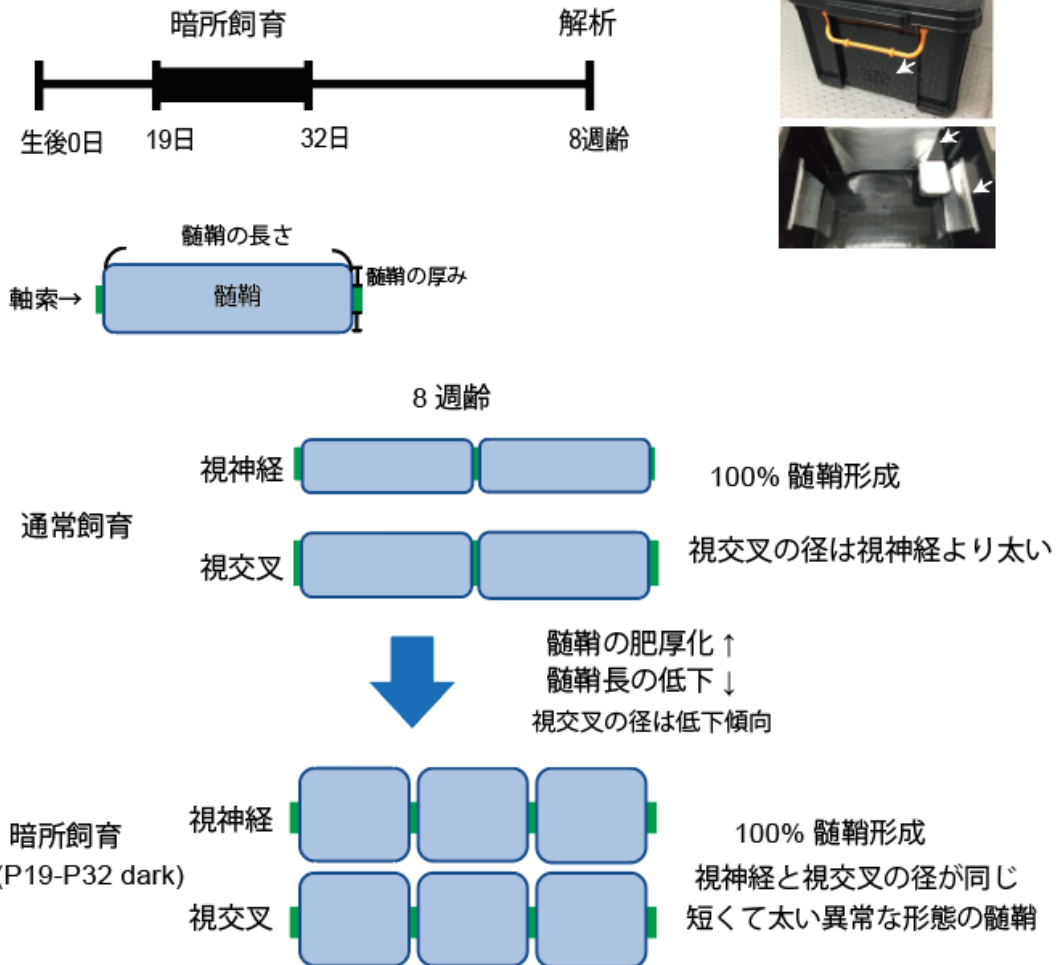
C57BL6 系統のマウスを生後 19 日から生後 32 日まで(ヒトの 3-10 歳頃に相当)暗所飼育して、生後 33 日からは通常の 12 時間暗所 12 時間明所のサイクルで飼育し、生後 60 日頃(ヒトの 20 歳頃に相当)にマウスの視神経の形態を観察した。視神経の神経軸索の形態は電子顕微鏡及び我々が新規に開発した髄鞘長測定法を使用して観察された。我々が開発した髄鞘長測定法は従来法と比べて精度と簡便さが向上されており、従来法より多くの神経軸索を精度よく解析できる。

## 4. 研究成果

通常飼育されたマウスの視神経および視交叉と暗所飼育されたマウスの視神経・視交叉の形態を比較した。その結果、暗所飼育マウスでは髄鞘と呼ばれる神経伝導速度の上昇に必要な構造が短くなっていることが明らかになった。髄鞘が短くなると神経伝導速度が低下することから、暗所飼育により伝導速度の低下が起こっていることが示唆される。一方で髄鞘の太さは太くなっていた。また視交叉においては神経軸索の径が小さくなり、軸索が細くなる傾向が見られた。以上の結果から、幼少期の視覚刺激の欠如は成熟期の視神経・視交叉の形態に異常をひき起こすことが明らかになった。この結果は従来脳回路の異常が原因であると考えられてきた弱視が、視神経の異常を原因として起こっている可能性を示すものである。また、神経活動に対する髄鞘の応答が脳と視神経では異なることも本研究と先行研究を比較することで明らかになった。今後髄鞘が短くなるメカニズムについてさらに詳しく研究をしていくことで、弱視の治療法開発などにつながると期待される。本研究成果は 2022 年 8 月 6 日に *Neurochemical Research* 誌オンライン版に先行掲載された。

## 実験概要図

生後 19 日～生後 32 日までマウスを暗箱 (右図) の中で飼育。



Title

Analysis of oligodendrocyte functions for the optic nerve development

Yasuyuki Osanai (Jichi Medical University)

Abstract

An appropriate sensory experience during the early developmental period is important for brain maturation. Dark rearing during the visual critical period delays the maturation of neuronal circuits in the visual cortex. Although the formation and structural plasticity of the myelin sheaths on retinal ganglion cell axons modulate the visual function, the effects of dark rearing during the visual critical period on the structure of the retinal ganglion cell axons and their myelin sheaths are still unclear. To address this question, mice were reared in a dark box during the visual critical period and then normally reared to adulthood. We found that myelin sheaths on the retinal ganglion cell axons of dark-reared mice were thicker than those of normally reared mice in both the optic chiasm and optic nerve. Furthermore, whole-mount immunostaining with fluorescent axonal labeling and tissue clearing revealed that the myelin internodal length in dark-reared mice was shorter than that in normally reared mice in both the optic chiasm and optic nerve. These findings demonstrate that dark rearing during the visual critical period affects the morphology of myelin sheaths, shortens and thickens myelin sheaths in the visual pathway, despite the mice being reared in normal light/dark conditions after the dark rearing.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Osanai Yasuyuki, Battulga Batpurev, Yamazaki Reiji, Kouki Tom, Yatabe Megumi, Mizukami Hiroaki, Kobayashi Kenta, Shinohara Yoshiaki, Yoshimura Yumiko, Ohno Nobuhiko	4. 巻 0
2. 論文標題 Dark Rearing in the Visual Critical Period Causes Structural Changes in Myelinated Axons in the Adult Mouse Visual Pathway	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurochemical Research	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11064-022-03689-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Osanai Yasuyuki, Xing Yao Lulu, Kobayashi Kenta, Homman-Ludiye Jihane, Cooray Amali, Poh Jasmine, Ohno Nobuhiko, Merson Tobias D.	4. 巻 0
2. 論文標題 5 transgenes drive leaky expression of 3 transgenes in inducible bicistronic vectors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BioRxiv	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1101/2022.04.23.489261	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 長内康幸、山崎礼二、幸喜富、矢田部恵、山本真理子、吉村由美子、篠原良章、大野伸彦
2. 発表標題 視覚臨界期における視覚欠如がオリゴデンドロサイトの形態に与える影響の解析
3. 学会等名 第61回日本組織細胞化学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長内康幸、山崎礼二、幸喜富、矢田部恵、山本真理子、吉村由美子、篠原良章、大野伸彦
2. 発表標題 視覚遮断に応じたオリゴデンドロサイト形態変化の解析
3. 学会等名 日本解剖学会第108回関東支部学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yasuyuki Osanai, Batpurev Battulga, Reiji Yamazaki, Mariko Yamamoto, Tom Kouki, Megumi Yatabe, Hiroaki Mizukami, Masaki Ueno, Kenta Kobayashi, Yumiko Yoshimura, Yoshiaki Shinohara, Nobuhiko Ohno.
2. 発表標題 Oligodendrocytes form normal myelin in the visual pathway when all axons are derived from deprived eyes
3. 学会等名 神経化学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長内 康幸, バツツルガ バツブレブ, 山崎 礼二, 山本 真理子, 幸喜 富, 矢田部 恵, 水上 浩明, 上野 将紀, 小林 憲太, 吉村 由美子, 篠原 良章, 大野 伸彦
2. 発表標題 視覚伝導路における神経活動に依存した髄鞘形成機構の解明
3. 学会等名 日本組織細胞化学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長内康幸、バツツルガ バトブレブ、山崎礼二、山本真理子、幸喜富、矢田部恵、小林憲太、上野将紀、水上 浩明、篠原良章、吉村由美子、大野伸彦
2. 発表標題 視覚遮断マウスにおける髄鞘形態の解析
3. 学会等名 日本ミエリン研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長内 康幸、バツツルガ バトブレブ、山崎 礼二、山本 真理子、幸喜 富、矢田部 恵、小林 憲太、中村 由香、上野 将紀、水上 浩明、篠原 良章、吉村 由美子、大野 伸彦
2. 発表標題 Myelination in visual pathway is modulated by relative neuronal activity between eyes
3. 学会等名 日本解剖学会全国学術集会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
オーストラリア	モナッシュ大学			