

1. Louveau, A. et al. : Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*. 523, 337-341. 2015.
2. Falcon-Urrutia, P. et al. : Shh signaling through the primary cilium modulates rat oligodendrocyte differentiation. *PLoS One*.
Doi:10.1371/journal.pone.0133567. 2015

中枢神経にもリンパ管がありました（脳にではない！）

繊毛は中枢神経の髄鞘形成にも関与する

Glymphatic system とは、主にアストロサイトを中心とした脳内の灌漑システムとして Nedergaard, M.らが提唱した概念で、リンパ系がないと言われる神経系でリンパとほぼ同等の役割を担っていると考えられている。例えば、脳室内には少数のリンパ球が存在し免疫サベランスに関与することが知られている。この系の液性成分の一部は脳脊髄液であり、その産生は脈絡叢上皮細胞、グリア細胞、上衣細胞が担っており、その吸収には主にくも膜顆粒を介した硬膜静脈洞が関係するというのが通念であった。Glymphatic system はこの古典的な概念の再構築を求める仮説であり、その実験的根拠と共に人口に膾炙しつつある。その一方で、脳の免疫応答に関係する髄膜のリンパ球の循環動態に関しては、そのルートが解剖学的に同定されておらず、リンパ管の存在の有無を含め知られていなかった。本日紹介する論文は、マウスの髄膜の丁寧な免疫蛍光染色によってリンパ管を同定し、その機能的側面も含めて報告した。緻密な同定法と、頸部リンパ節への流出も含めた機能的解析を併せることで説得力のある論文に仕上がっている。一方で、論文タイトルはあたかも脳内のリンパ管を発見した様にとられる表現となっており、この辺りは論文を読ませる為の戦略であろう。

一次繊毛の動態に関しては最近研究が進んだこともあり、規範概念の再構築が著しい。例えば血清除去による増殖抑制での繊毛形成は全ての細胞に共通した現象とはいえず難しくなっており増殖能のある神経幹細胞での繊毛の存在が知られている。また腎臓の足細胞や気管支上皮細胞での一次繊毛消失は増殖抑制との関係よりも、寧ろ細胞分化との関係で論じた方が適切である。本日紹介する論文では中枢神経系で髄鞘形成に与る希突起膠細胞の一次繊毛の存在を証明し、その機能を解析したものである。希突起膠細胞にも一次繊毛は存在するがその細胞分化と共に繊毛が消失する。これはシュワン細胞での繊毛形成と同様の動態である (Yoshimura & Takeda, 2012)。また、この論文では一次繊毛を介した Shh と PDGF の相互作用を解析しており、cyclopamin の投与で PDGF 依存性の細胞増殖が抑制されることを示した。また Ciliobrevin で繊毛形成を抑制すると、細胞突起や一次繊毛は消失するが、その効果は Shh の補充でレスキューされることも解った。今後一次繊毛に共通すると考えられている性質の再検証と概念の再構築が一つのテーマとなると思量される。

[コメント]

1. 厳密な意味での中枢神経系のリンパ管ではなく、頭蓋内の硬膜静脈洞にあるリンパ管である。これがどの様にして髄膜内の脳脊髄液と交通しているかが今後の課題であろう。
2. 今回発見されたリンパ管はinitial lymphatic ductであり、弁は存在しない。リンパの流出方向は頭蓋から深頸リンパ節であるが、何らかの病理機転が作用した際には逆流しやすい構造である。これは感染症などの病態生理と関連して興味深い。
3. 素朴な疑問ではあるが、ヒトもでもこの機構は保存されていると考えてよいのだろうか?今度脳外科に依頼してヒトでの検証を行なってみたい。
4. 一次繊毛の規範概念はどの程度まで保存されるのであろうか?ある程度の冷却期間をおき、この中で出てきた新しい知見をもとに再構築すると一次繊毛は想像以上に多様性を持っていることが解るかも知れない。
5. 一次繊毛の時間的出現と細胞分化の関係が他の研究室に於いて似た機能を担う細胞で証明された点はアンビバレントな感情を齎す。一方でシュワン細胞に引き続き神経幹細胞、象牙芽細胞でも同様の知見が研究室で得られているので、これらの知見を一般化する仕事を始めるのが得策であろう。

<仕事の話>

1. 一次繊毛に依る神経突起形成調節機構の解析 (河原)
2. ノート繊毛の分布様式に関して (大館、河原)
論文投稿 (2015年7月28日、*Microscopy*誌)
3. 一次繊毛の構造解析 (成田、仁田: RIKEN)
 - クライオトモグラフィの実施
 - 見えてきた構造の吟味
 - これから行なうべきこと
4. がん診断支援装置
 - 第32-33回開発会議
 - 治験に向けた活動: 医薬品医療機器総合機構 [PMDA] での準備面談、書類作成
 - 講演 (サイエンスカフェ)
 - 特許折衝 (筒井氏)
5. 論文 (臨床病理: 印刷中、解剖学雑誌: 印刷中、JoVE: 印刷中、PESI-MS: 準備中)
6. 共同研究
 - 国立精神神経医療研究 C (伊藤 雅之 室長): 21日にヒアリングと班会議