

Press Release

2026年6月18日

京都大学アイセムス（高等研究院 物質-細胞統合システム拠点）

公益財団法人東京都医学総合研究所

脳は“傷つきながら”作られる ニューロン移動中に DNA 損傷が発生するしくみを発見

- ・脳皮質形成過程において、密な組織の中を移動するニューロンの核は圧迫され、中に含まれる DNA 損傷が多発する
- ・DNA 損傷はゲノムの中でも安全な領域に生じて速やかに修復され、ニューロンの生存や機能への影響は小さい
- ・発生期にニューロンが受けた DNA 損傷が残ると、神経疾患や老化の原因になりうる

京都大学アイセムス（高等研究院 物質-細胞統合システム拠点：WPI-iCeMS）の見學美根子教授、張喆菁研究員（当時：生命科学研究所大学院生）、高等研究院 ヒト生物学高等研究拠点：WPI-ASHBi の Andres Canela 特定研究員（当時：放射線生物研究センター特任准教授）らの研究グループは、東京都医学総合研究所の笹沼博之プロジェクトリーダー、東京大学の岸雄介准教授、大阪大学の古田貴寛教授、シンガポール国立大学の Gianluca Greci 博士らと共同で、正常な脳発生過程で、ニューロン遊走に伴う力学的ストレスにより DNA 損傷が多発することを発見しました。この成果は 6 月 17 日（英国時間）に Nature 誌でオンライン公開されました。

<概要>

哺乳類の脳皮質には、数百億のニューロンが整然と配置され、精密な神経回路を形成しています。脳皮質構造は、幹細胞層で誕生したニューロンが密な神経組織を分け入って細胞移動（遊走）し、秩序正しく配列することで形成されます。狭い空間を遊走する際、ニューロンの核は激しく変形するため、核内の染色体にも力学的ストレスが加わると考えられます。

研究グループは、マウス小脳のニューロン遊走を最先端のライブイメージング技術で観察し、遊走中に圧迫された核内で DNA 二重鎖切断（DSB）が頻繁に生じていることを発見しました。一般的に DSB は細胞死や発ガンを誘発する最も重篤な DNA 損傷です。しかしニューロンは DSB を多発しながらも細胞死を引き起こすことなく、個体の生涯を通じて正常に機能します。次世代 DNA シーケンサーを用いて全ゲノム上で DSB の発生部位を探索すると、遺伝子発現に影響する部位を避け、機能的影響の少ないゲノム上の不活性領域に形成されていることがわかりました。この過程には、DNA に捻りや張力のストレスがかかると応答して DSB を起こすトポイソメラーゼが関与し、計画的に安全なゲノム領域が切断されるためであることが明らかになりました。また、ニューロン遊走中に生じた DSB は、半日以内に速やかに修復されることもわかりました。これらの結果は、ニューロンの遊走による力学的ストレスにより DSB が生じることは不可避である一方、それを安全に処理するメカニズムが実装されていることを示しています。

仮に脳発生中に生じた DSB が修復されずに残存した場合の影響を調べるため、DSB 修復酵素をニューロンのみで欠損した変異マウスを作成しました。この変異マウスでは小脳ニューロンに多くの DSB が蓄積するものの、細胞死は起こらず、外見上は正常に発育しました。しかし脳内の炎症細胞が活性化し、ニューロンの機能遺伝子の発現が低下していました。そして加齢に伴い、小脳機能の異常による運動障害が進行しました。これらの結果は、正常な

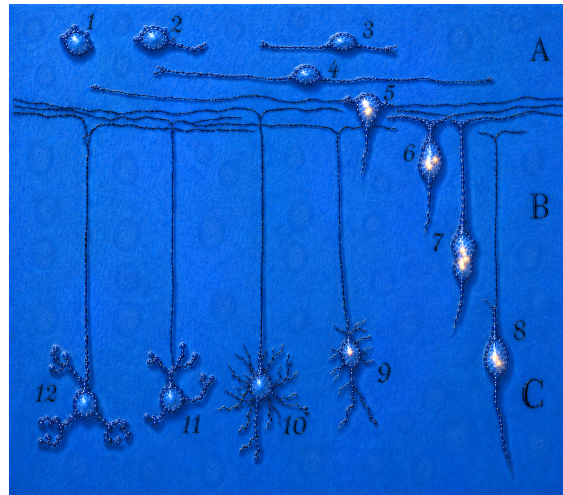
発生過程においてニューロンで生じる DSB の修復エラーが、神経疾患の発症につながる潜在的リスクであることを示しています。

本研究により、ニューロンにおける力学的ストレスとゲノム安定性の新たな関係が明らかになりました。発生中の DSB 制御の破綻がゲノム不安定性疾患や一部の発達性障害の原因となる可能性が示唆され、これらの疾患の病因解明への重要な手掛かりとなることが期待されます。

1. 背景

細胞が組織内を自発的に移動する細胞遊走は、組織の発生、免疫応答、損傷治癒、ガン転移などの様々な生理的および病理的過程で見られます。染色体 DNA を内包する核は、遊走する細胞にとって最も大きく硬い積荷であり、狭い組織間隙を通過しようとする核がつかえて前進できなくなります。そのため、遊走能（転移性）の高い浸潤性ガン細胞は、特殊な核膜分子構造^{*1}をもち、通常の体細胞より核が柔軟で、狭い空間でも大きく変形しながら通過できることが知られています。

一方で、遊走中の力学的ストレスを受けた核は、圧迫や変形によりしばしば傷つくことで、核膜の破損や DNA 損傷^{*2}を引き起こし、細胞死をもたらすことが報告されています。こうした DNA 損傷が突然変異を誘発し、薬剤耐性や浸潤性の増大といったガンの悪性化に寄与する可能性も示唆されてきました。しかし、これらは実験室で株化した培養細胞^{*3}を用いた知見であり、生体内での細胞遊走で核の破損が起こっている様子を観察した例はほとんどなく、その生理的・病理的な意義については十分に解明されていませんでした。

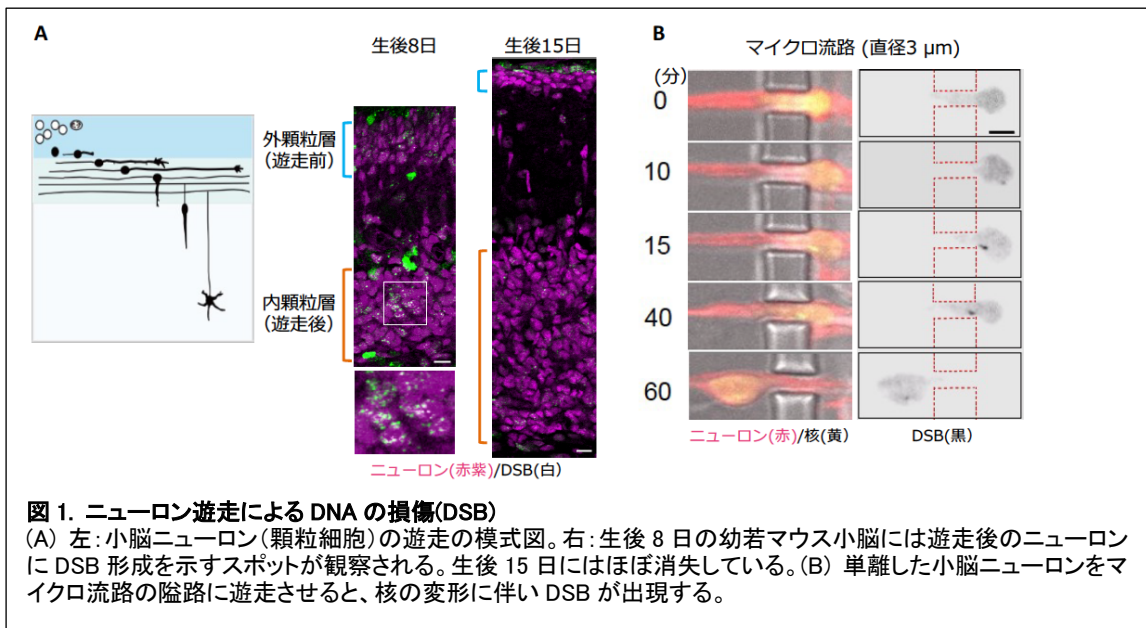


哺乳類脳のニューロンは高い遊走能をもち、幹細胞からニューロンが誕生すると順序正しく遊走・配列することで脳皮質を形成します。ニューロンの核も柔軟で、緻密な神経組織の狭い空間を大きく変形してすり抜けることができます。本研究により、驚くべきことに、正常な発生過程におけるニューロン遊走でも、狭い組織間隙を通過する際の力学的ストレスにより、DNA 損傷が頻繁に生じていることが明らかになりました。

2. 研究内容と成果

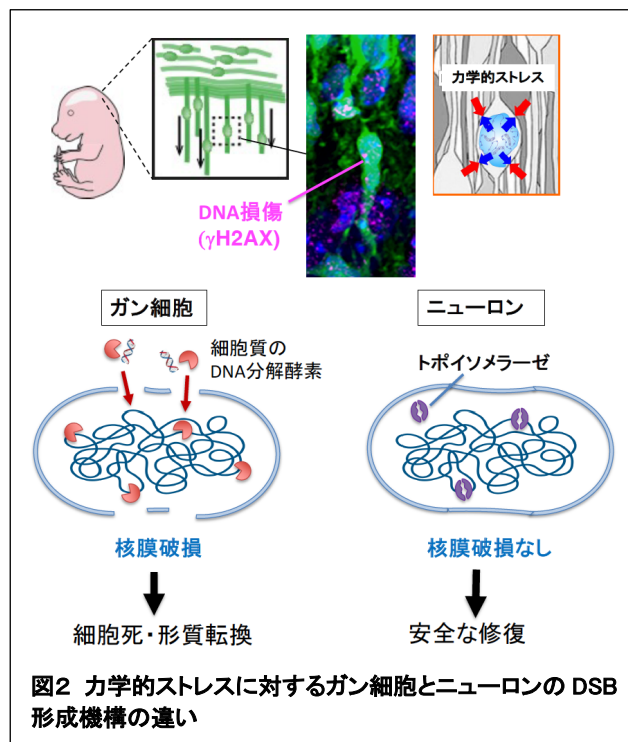
皮質発生期のマウス小脳および大脳を培養し、DNA 二重鎖切断 DSB を標識する蛍光タンパク質^{*4}を導入してニューロン遊走の様子をライブ観察すると、遊走に伴って変形した核内に DSB の形成を示すシグナルが現れることが確認されました。発生段階を追って解析すると、約 4 割もの遊走中のニューロンに DSB の形成が観察されました（図 1）。DSB は染色体 DNA の複製^{*5}を妨げ、細胞死やガン化を誘導する最も危険な DNA 損傷です。しかし、遊走と皮質形成が完了

すると、これらの DSB は消失し、細胞死を起こすことなく脳発生が進行することがわかりました。



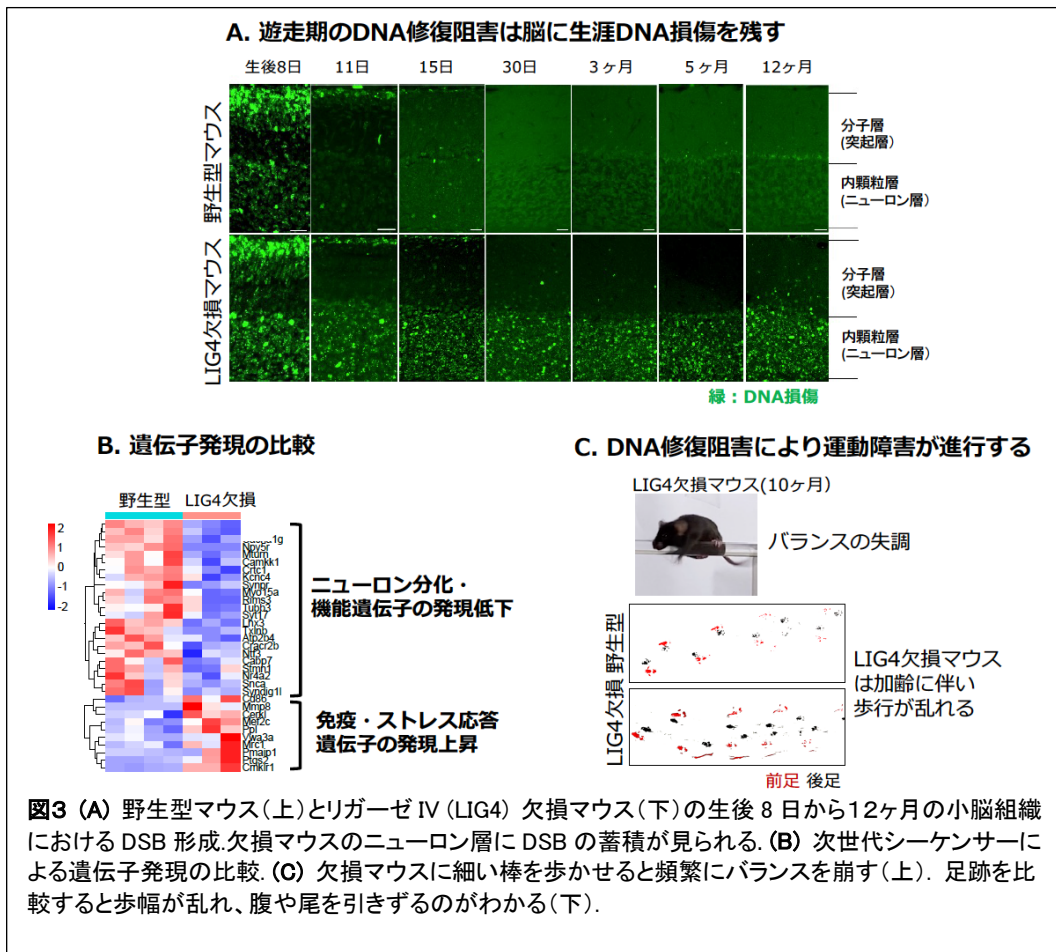
DSB 形成機構を検証するため、脳内の狭小空間を再現した、核の直径より小さい幅 3 μm (マイクロメートル) のトンネルが連続するマイクロ流路^{*6}を設計し、単離したニューロンが通過する様子をガン細胞株と比較して観察しました。その結果、いずれの細胞でも核が隘路通過時に圧迫されると DSB が誘導されることが確認されました (図 1 B)。また、ガン細胞では核膜が破れ、核質と細胞質が混在する様子が観察されました。核膜破損したガン細胞では、核には存在しない細胞質の DNA 分解酵素が核に侵入し、非特異的に染色体 DNA を切断することがわかっています。これに対し、ニューロンでは 3 μm 以下の隘路を遊走しても全く核膜の破損が見られませんでした。薬理的解析から、ニューロンの DSB 形成には、DNA にかかる力学的ストレスを感知して DNA を切断する核内酵素トポイソメラーゼが関与することがわかりました。さらに次世代シーケンサーを用いた解析により、DSB は遺伝子本体やその発現制御領域ではなく、機能的影響の少ない不活性なゲノム領域に選択的に蓄積していることが明らかになりました。また、隘路遊走で生じた DSB はリガーゼ IV という DSB 修復酵素で速やかに修復され、細胞死を起こすことなく正常な状態に戻ることが確認されました (図 2)。

これらの結果から、柔らかい核を持つ遊走性細胞が、遊走に伴う力学的ストレスによる DSB の発生が不可避である一方、ニューロンは安全なゲノム領域に DSB を誘発し、速やかに修復して、有害な DSB を残すことなく正常な脳発生を完遂するメカ



ニズムを実装していることが示唆されます。

さらに、皮質形成期に多量に生じる DSB が修復されなかった場合の影響を検証するため、DSB 修復酵素リガーゼ IV をニューロン特異的に欠損した変異マウスを作成し、個体の脳組織と機能を解析しました(図 3 A)。変異マウスでは小脳ニューロンの遊走後も多量の DSB が残存して蓄積しますが、細胞死やシナプス形成^{※7}に顕著な異常は認められず、個体は外見上正常に生育しました。しかし、遺伝子発現解析の結果、脳内の炎症細胞の活性化およびニューロン機能遺伝子の発現低下が認められました(図 3 B)。そして加齢に伴い、小脳機能の低下に起因する運動障害が進行しました(図 2C)。



以上の結果から、正常発生過程に生じるニューロンの DSB は、通常は適切に制御・修復されるものの、修復エラーが起こると神経機能の低下や疾患発症につながる潜在的风险であることが明らかになりました。

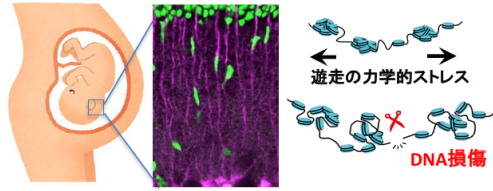
3. 今後の展開

DNA 損傷修復の遺伝的な障害は、皮膚ガンの好発、発育不全、貧血などを特徴とするゲノム不安定性疾患を引き起こします。これらの疾患の多くは、進行性の小脳失調などの神経症状を伴いますが、なぜ小脳などの特定の脳領域に症状が現れるのか、その機序は明らかではありませんでした。本研究で発見した皮質形成期の一過的 DSB は、ゲノム不安定性疾患において修復されずに

残存し、神経症状の発症に関与している可能性があります。今後、ゲノム不安定性疾患やその他の発達性障害との関連を精査していく必要があります。

また、DSB 修復に関与するリガーゼ IV は、修復の過程で塩基の欠失や挿入を伴う誤りを生じやすく、結果として突然変異を誘発することが知られています。このことから、遊走後のニューロンでも一定頻度で突然変異が生じていると考えられます。ニューロンのゲノムには他の体細胞より多くの突然変異が存在することが知られており、皮質形成期の DSB がその一因である可能性があります。脳に特有のゲノムの特性の理解に向けた新たな手掛かりを提供することが期待されます。

遊走期ニューロンDNA損傷は脳疾患の潜在的リスクである



- ✓ 損傷形成・修復機構の破綻による疾病リスク
- ✓ 胎児・幼児への投薬リスク
- ✓ 成人脳の力学的ストレス脆弱性
- ✓ 脳ゲノム不均一性への寄与（疾病リスク？個性創発？）

4. 用語解説

- ※1 核膜分子構造：核膜はリン脂質の二重層でできており、内膜は核ラミナと呼ばれる繊維タンパク質でできた網目状構造とそれに結合する凝集したゲノムDNAにより裏打ちされている。核ラミナ分子の構成は、核膜の硬さや伸縮性に強く影響する。
- ※2 DNA損傷：環境ストレスや複製などの細胞活動により、DNAの塩基の酸化、脱落、誤った塩基の挿入、切断などが起こること。切断には一本鎖のみが切れる一本鎖切断と二重らせんが同時に切れる二重鎖切断がある。
- ※3 株化培養細胞：無限に増殖して半永久的に維持することが可能な細胞。ガン組織に由来するものや、遺伝子操作で不死化させたものがある。生体の細胞の性質や挙動とは必ずしも一致しない。
- ※4 蛍光タンパク質：分子生物学的な手法で、特定の波長の光を当てると蛍光を発するタンパク質を、標的とするタンパク質と結合させた融合タンパク質を細胞に作らせることにより、蛍光顕微鏡で生きた細胞の中の標的タンパク質の挙動を観察することができる。
- ※5 複製：細胞分裂において、二本鎖DNAをほどき、それぞれを鋳型として相補鎖を合成して二本鎖DNAを倍加するプロセス
- ※6 マイクロ流路：ガラスや樹脂を加工して微細な溝（ここでは1~5 μm幅）を掘り、液体や細胞が通る流路を形成したデバイス。
- ※7 シナプス形成：ニューロン同士が神経伝達を行うシナプス結合が形成され、神経回路として機能する状態。

5. 研究プロジェクトについて

本研究は、革新的先端研究開発支援事業AMED-CREST（研究開発課題名：メカノストレスによる脳ゲノム損傷とライフコース疾患リスクの解明）で実施し、日本学術振興会・文部科学省 科

学研究費助成事業（22H05169, 21H00250, 21K19312, 19H04267, JPMXP1323015483, 24K02020, 23K21711, 25K00115, 23K14431）、上原記念生命科学財団、武田科学振興財団、東京都特別研究費「発がんメカニズム解明と新規がん免疫療法等の研究推進」、小野薬品がん・免疫・神経研究財団の助成を受けて行われました。

6. 論文タイトル・著者

“Confined migration induces non-lethal DNA damage in developing neurons”

（参考訳：狭小環境での細胞遊走は発生期ニューロンに非致命的DNA損傷を誘導する）

著者：張喆菁, Andres Canela, 栗栖純子, Peilin Zou, 川上巧, 中澤直高, 竹田理子, 佐伯麻衣, 宇都宮優希, Merve Bilgic, 石舘文善, Gianluca Greci, 古田貴寛, 岸雄介, 笹沼博之, 見學美根子
Nature | DOI: 10.1038/s41586-026-10648-8
