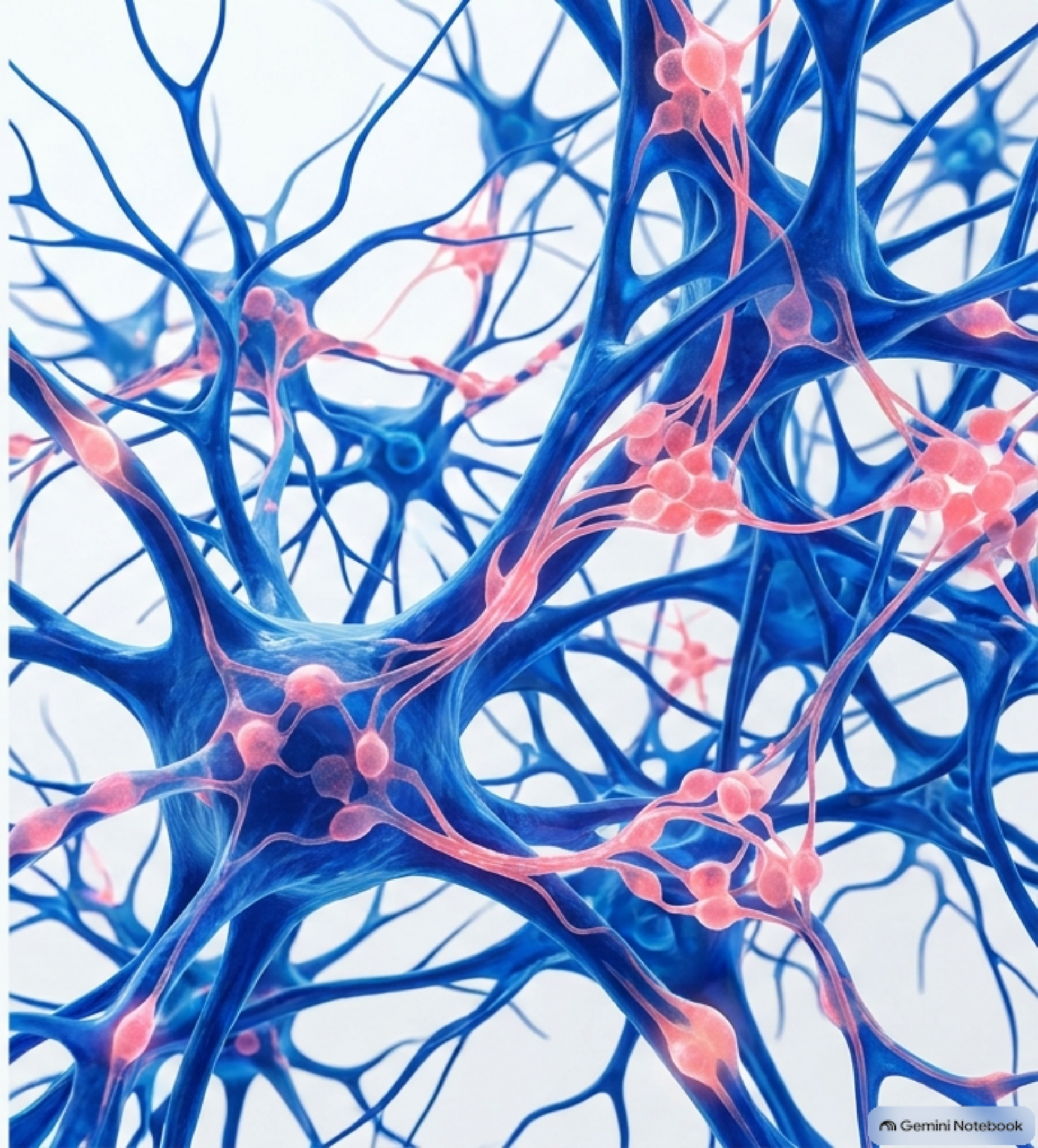


マーモセットの脳に潜む兄弟たち

単一細胞解析が解き明かす「ミクログリアのキメラ現象」と、遺伝・環境のヒエラルキー

胎内で血液を共有する双子のマーモセット。その脳内では、自分と兄弟の細胞が共存している。長年の謎だった「臓器キメラ」の正体と、それが神経科学にもたらすパラダイムシフト。



自然界が生んだ「キメラ」の謎

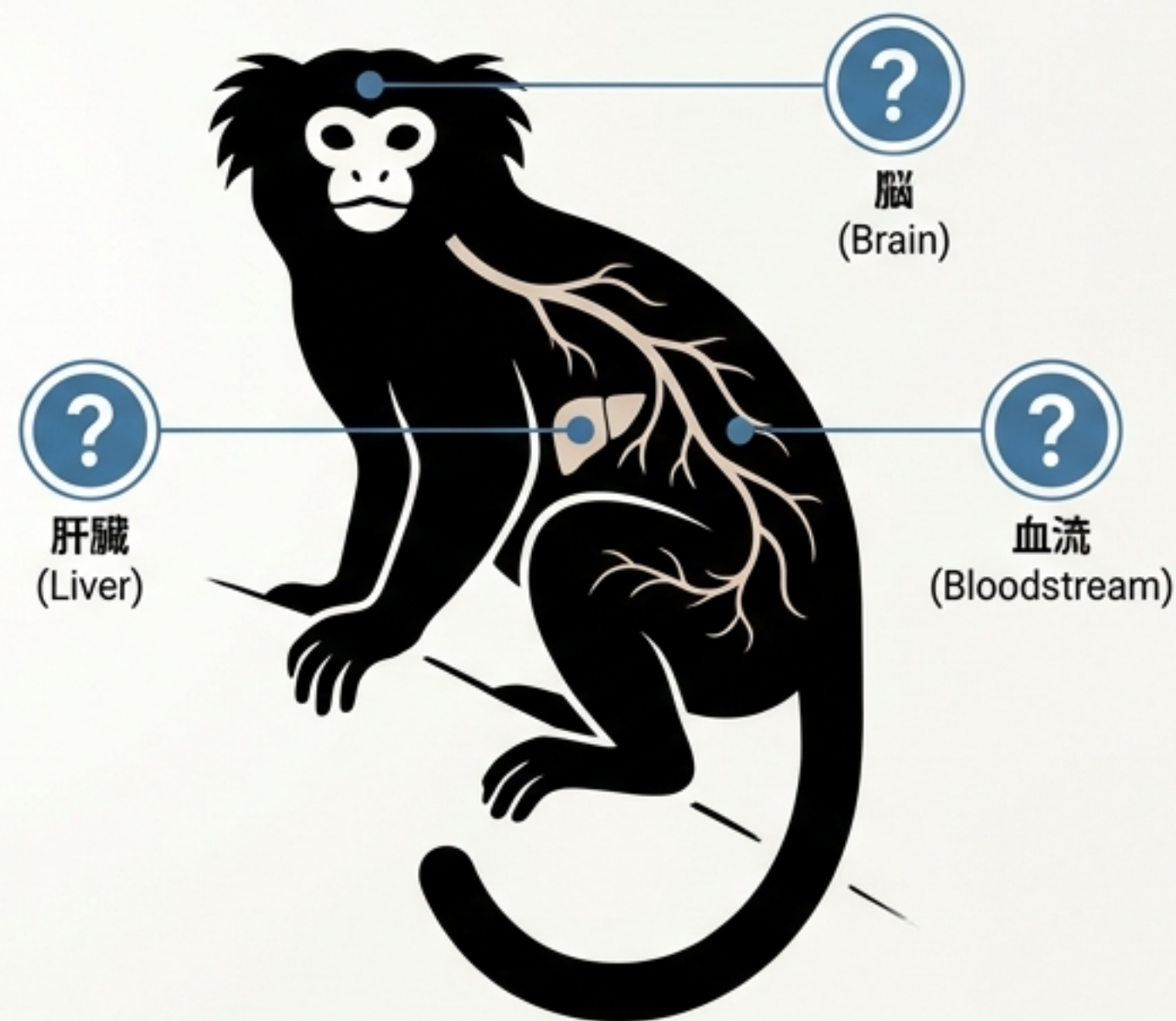
- ・マーモセットは通常、双子または三つ子で生まれ、胎内で血管網を共有する。これにより互いの造血幹細胞が移動し、生涯にわたり血液の12~80%が「兄弟のDNA」を持つキメラ状態となる。



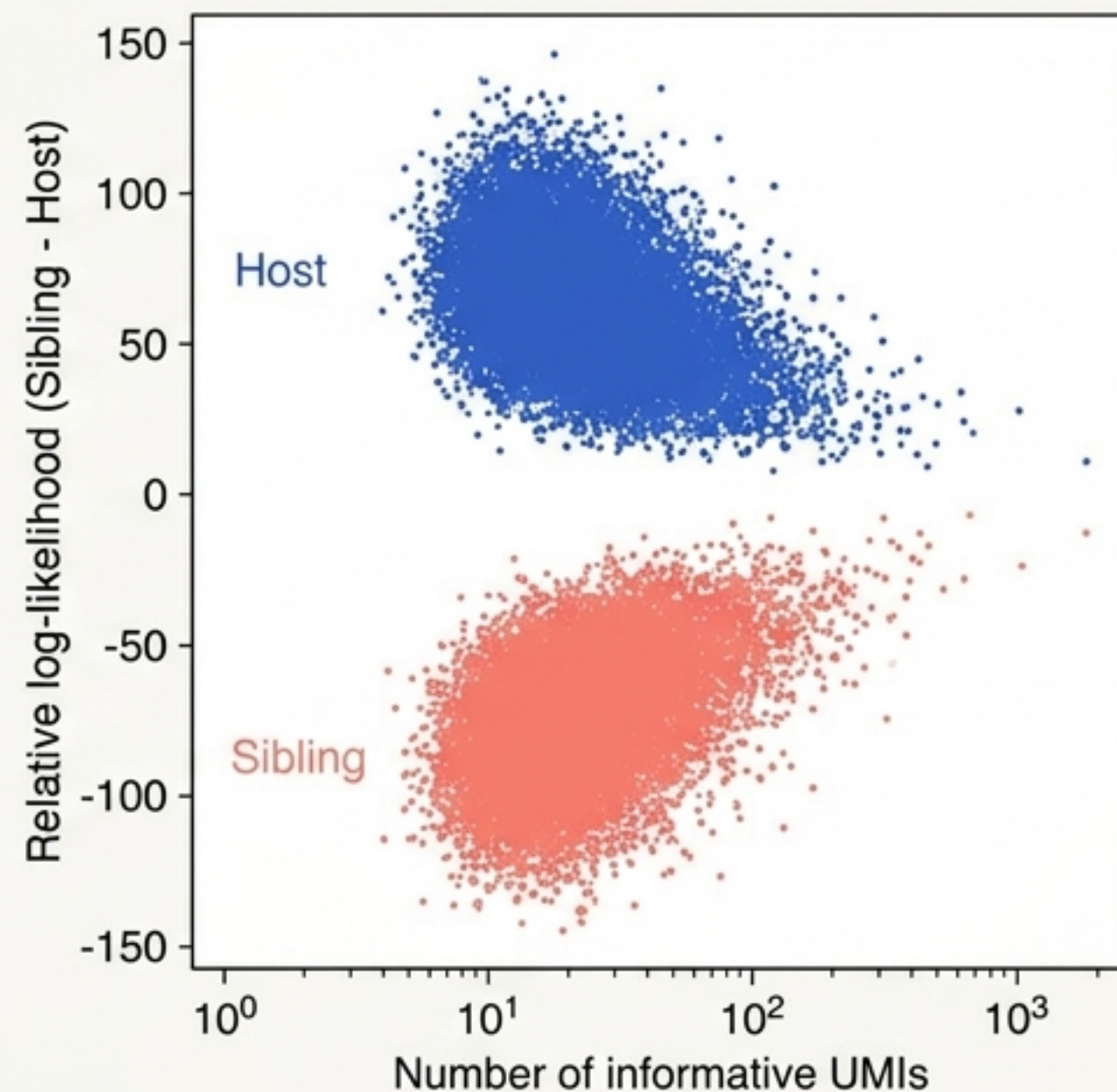
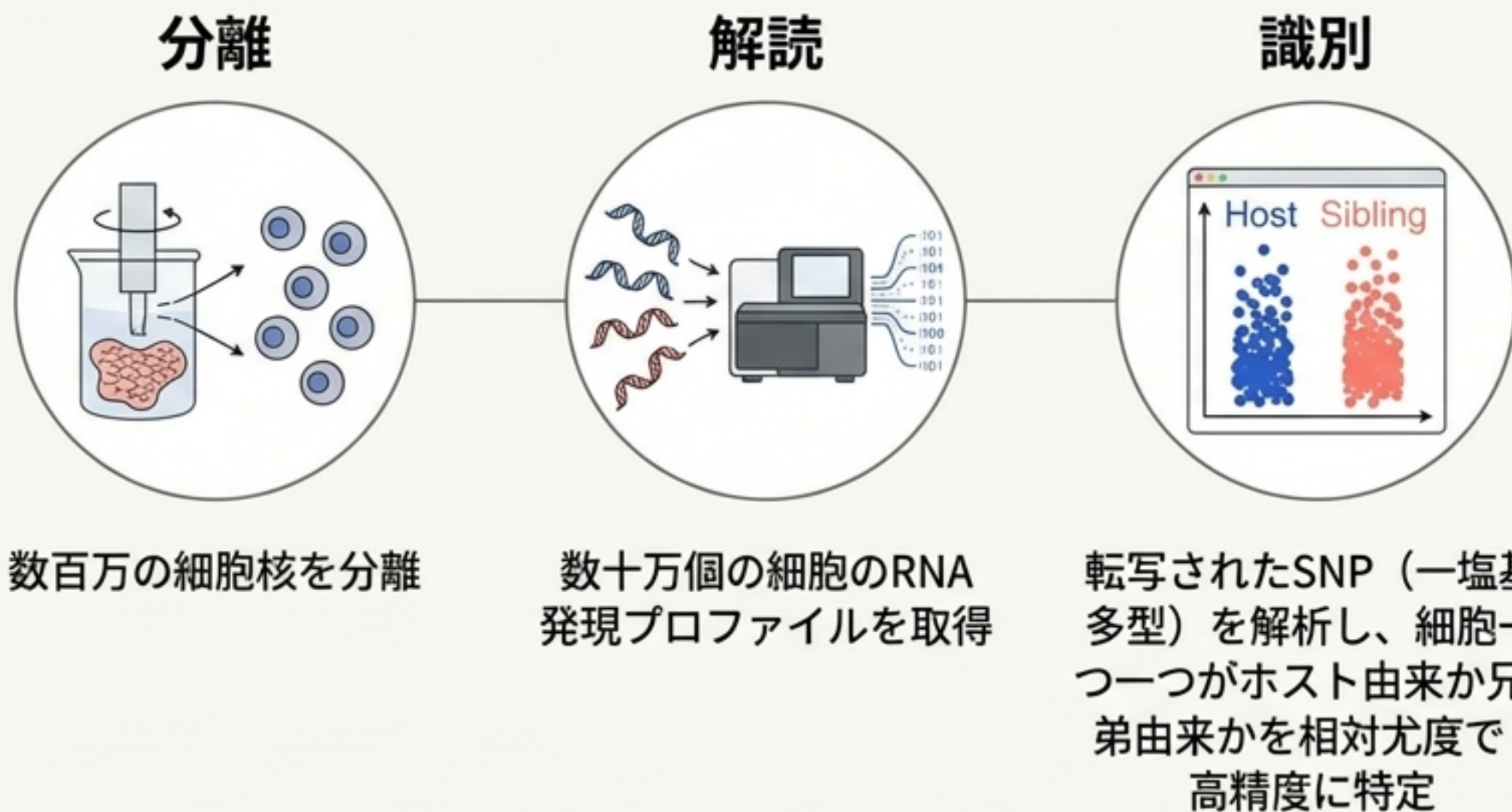
胎内での造血幹細胞の移動と共有
(Migration and Sharing of Hematopoietic Stem Cells in Utero)

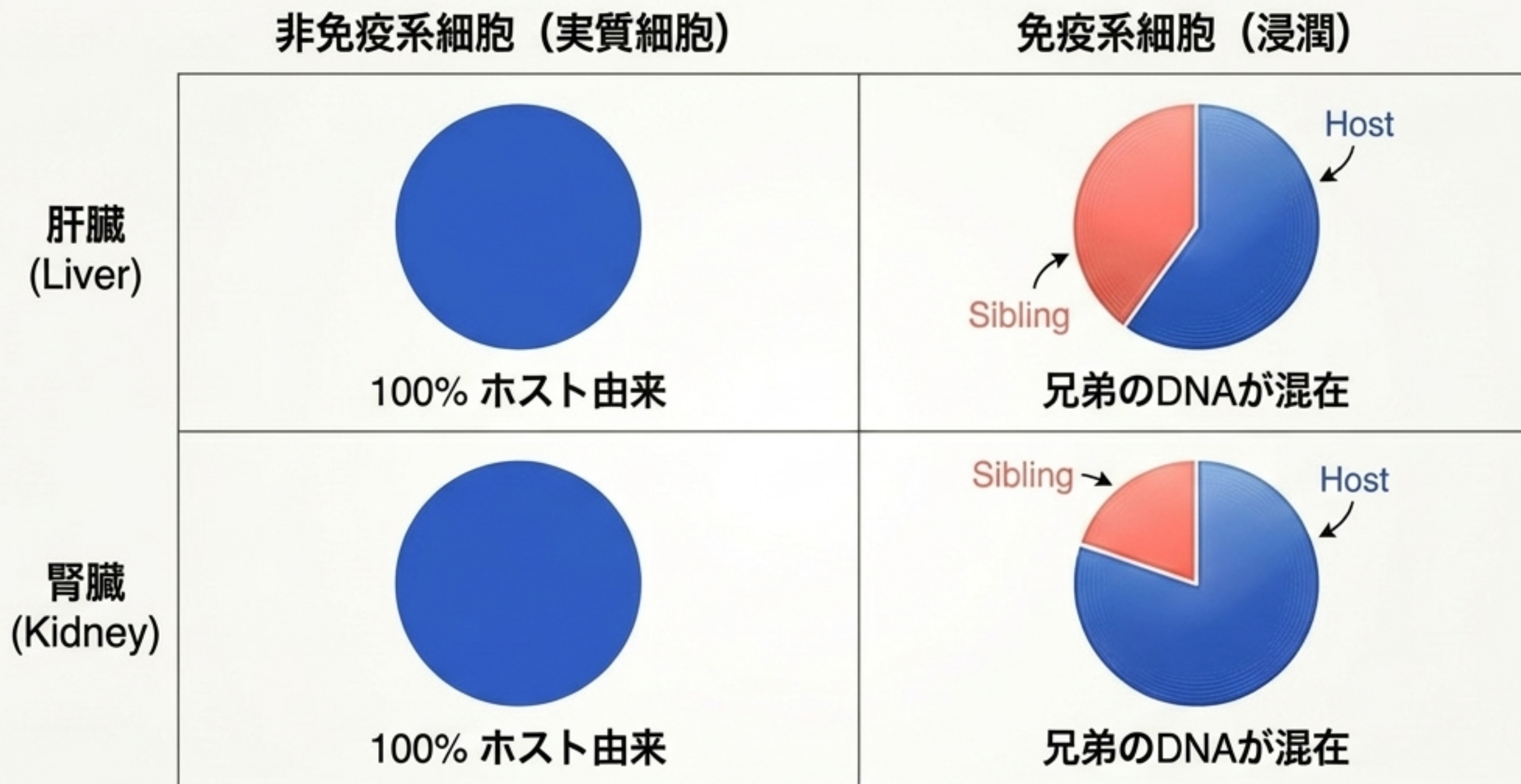
核心的な問い

- ・過去の研究で、メスの脳や臓器から「オスのY染色体DNA」が検出されてきた。これは単なる血液の混入なのか？それとも、脳を構成する実質細胞そのものがキメラなのか？



単一核RNAシーケンス (snRNA-seq) による細胞の「指紋」鑑定



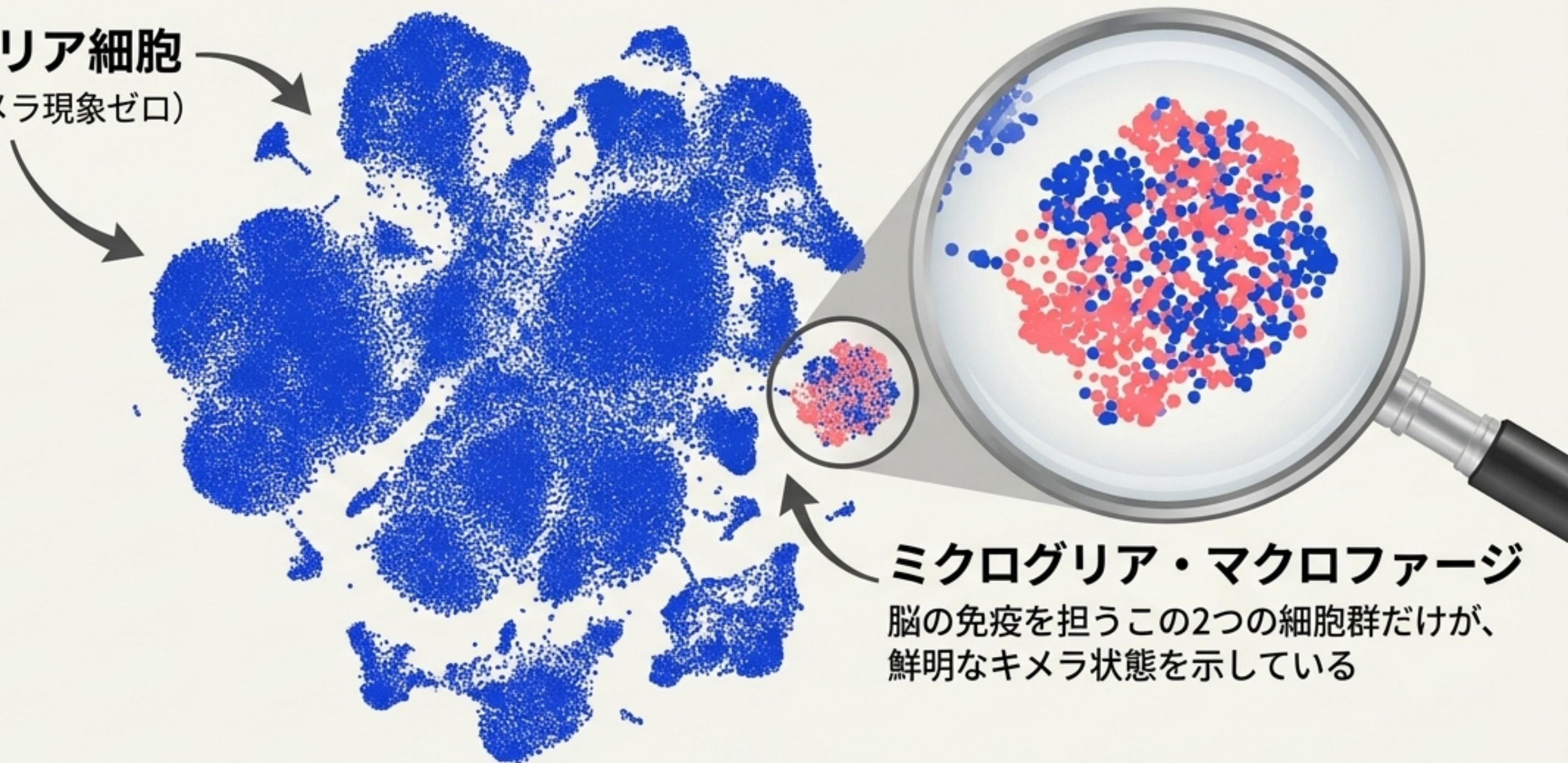


臓器全体がキメラ化しているのではなく、血液由来の免疫細胞が臓器に「浸潤」しているのが真相である。

脳細胞のモザイク：ニューロンは決してキメラにはならない

ニューロン・グリア細胞

100%ホスト由来（キメラ現象ゼロ）



ミクログリア・マクロファージ

脳の免疫を担うこの2つの細胞群だけが、鮮明なキメラ状態を示している

220万個以上の細胞核を解析した結果、非造血系の幹細胞が胎内で共有される証拠は一切見つからなかった。

脳内免疫細胞における驚異的な「兄弟」の占有率

ミクログリア



全体の 20% ~ 52% が兄弟由来のDNAを持つ

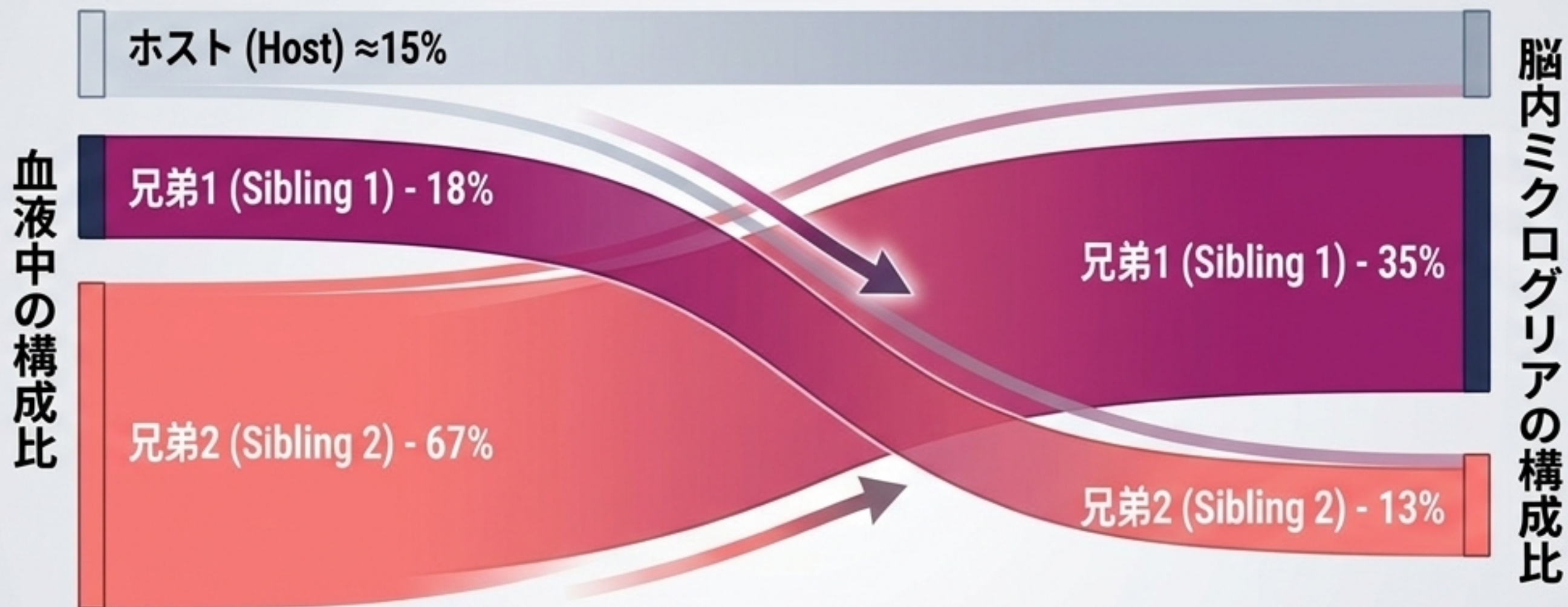
マクロファージ



全体の 18% ~ 64% が兄弟由来のDNAを持つ

脳内のミクログリアの最大半分近くが、全く別の個体（兄弟）の遺伝子セットを持って活動しているという驚くべき事実。

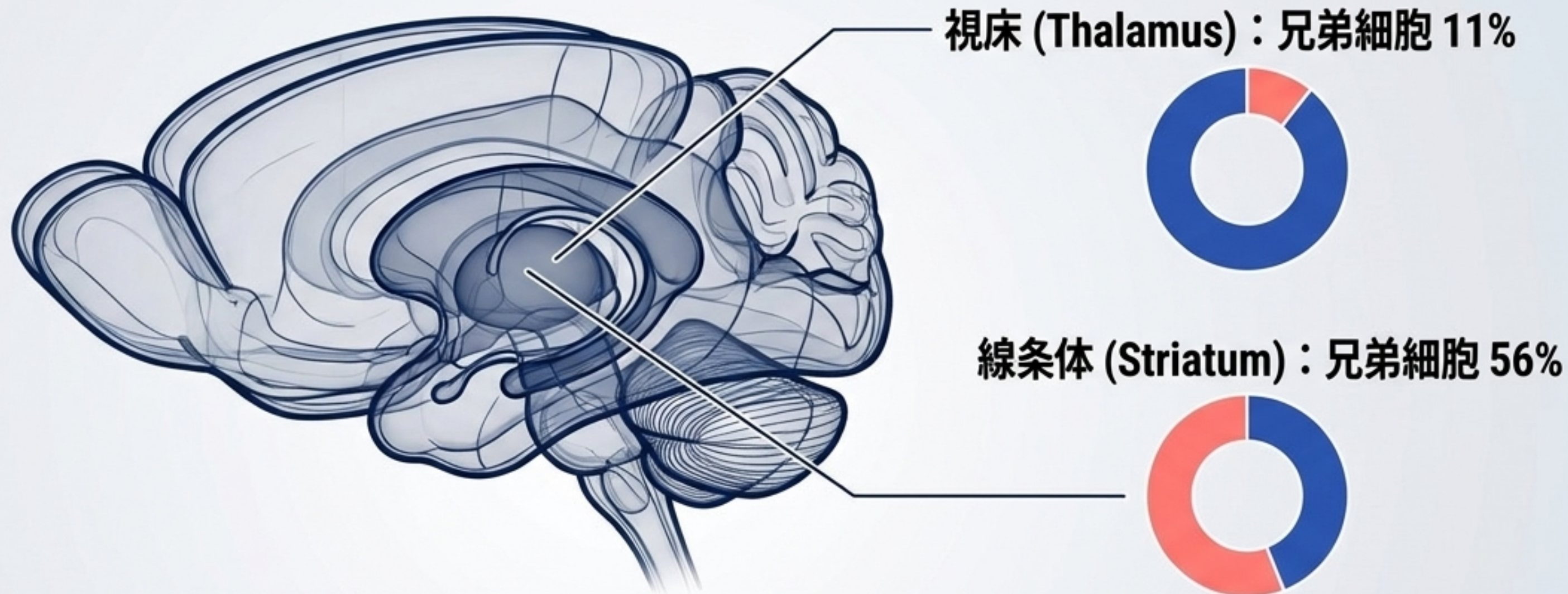
血液と脳の非対称性：比率は一致しない



Key Fact: 同じ個体内でも、血液中の兄弟細胞の優勢順位と、脳内ミクログリアの優勢順位は完全に逆転している現象が確認された（個体CJ028の例）。

Insight: 脳へのミクログリアの定着（マイグレーション）は、発生の特定のタイミングで起こるため、その時点での幹細胞の比率や動態が血液とは独立して反映されていると考えられる。

脳内における空間的ばらつき



同じ個体の脳内であっても、領域によって兄弟細胞の割合に最大40ポイント以上の差が存在する。

局所的な増殖シグナルへの反応の違いや、各部位でのクローン展開（増殖の歴史）の違いを示唆している。

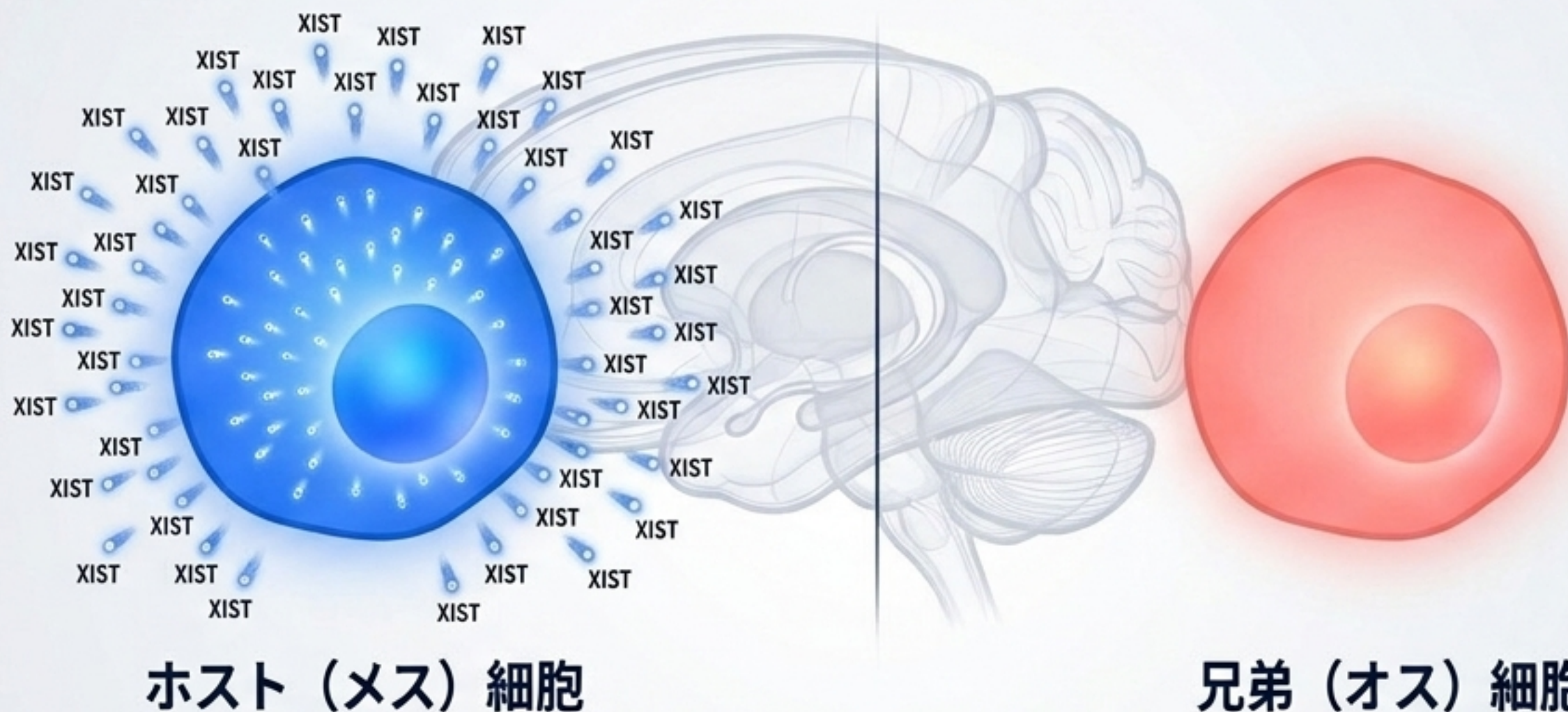
全く異なるDNAを持つミクログリアは、
同じ脳という環境内で『異なる振る舞い』をするのか？



キメラ現象を利用した、Nature（遺伝）と
Nurture（環境）の究極の対照実験。

遺伝の証明：細胞自律的な振る舞い

ホスト（メス）と兄弟（オス）の細胞が混在する個体におけるXIST遺伝子の発現検証



- X染色体を不活性化するXIST遺伝子は、同じ脳環境にありながらメスのゲノムを持つミクログリアでのみ発現していた。
- 個々の細胞は、自らのDNA情報に忠実に従う機能（Cell-autonomous）を確実に保持している。

遺伝か、環境か

ミクログリアの遺伝子発現を決定づける要因

兄弟間の
遺伝的差異

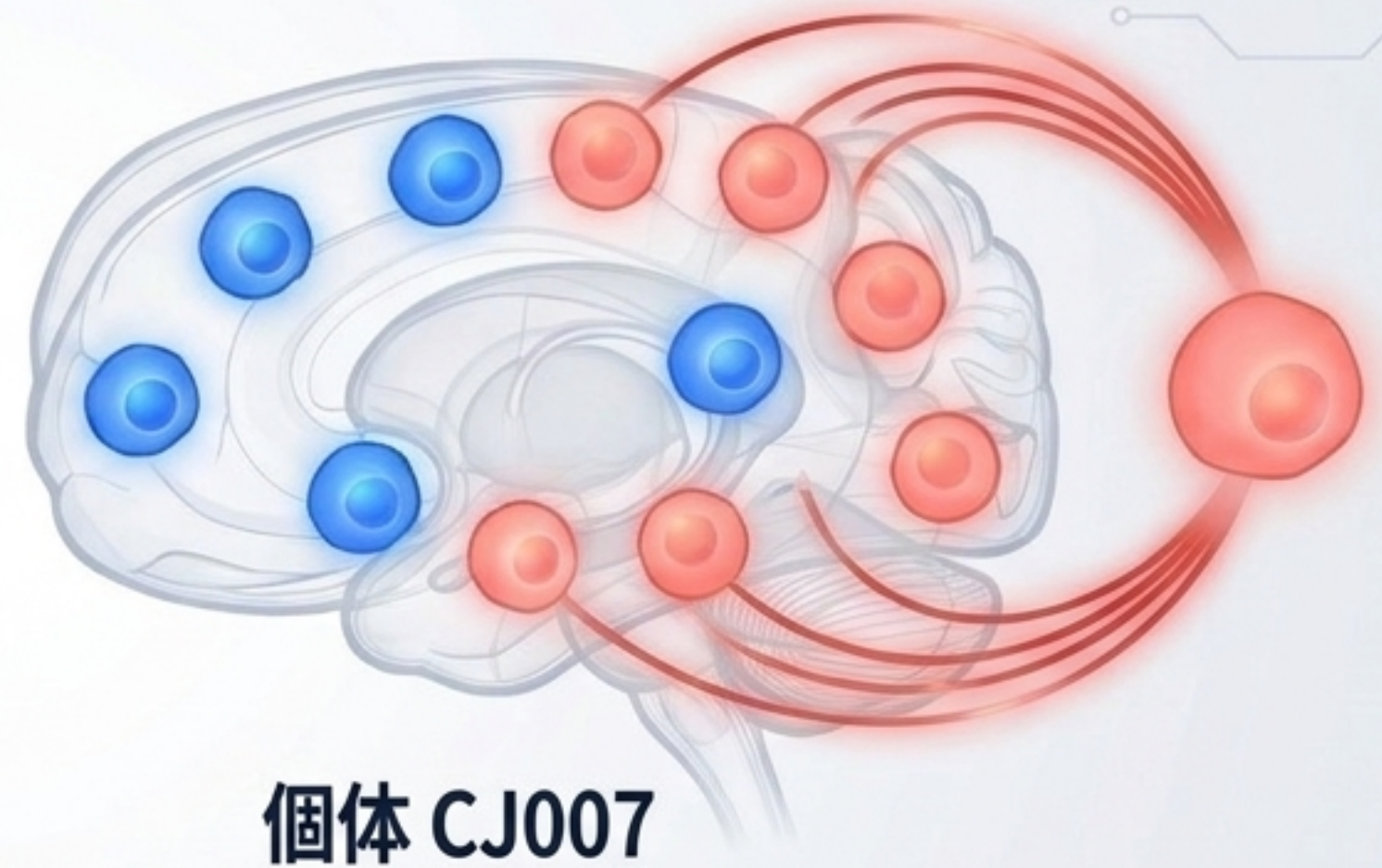
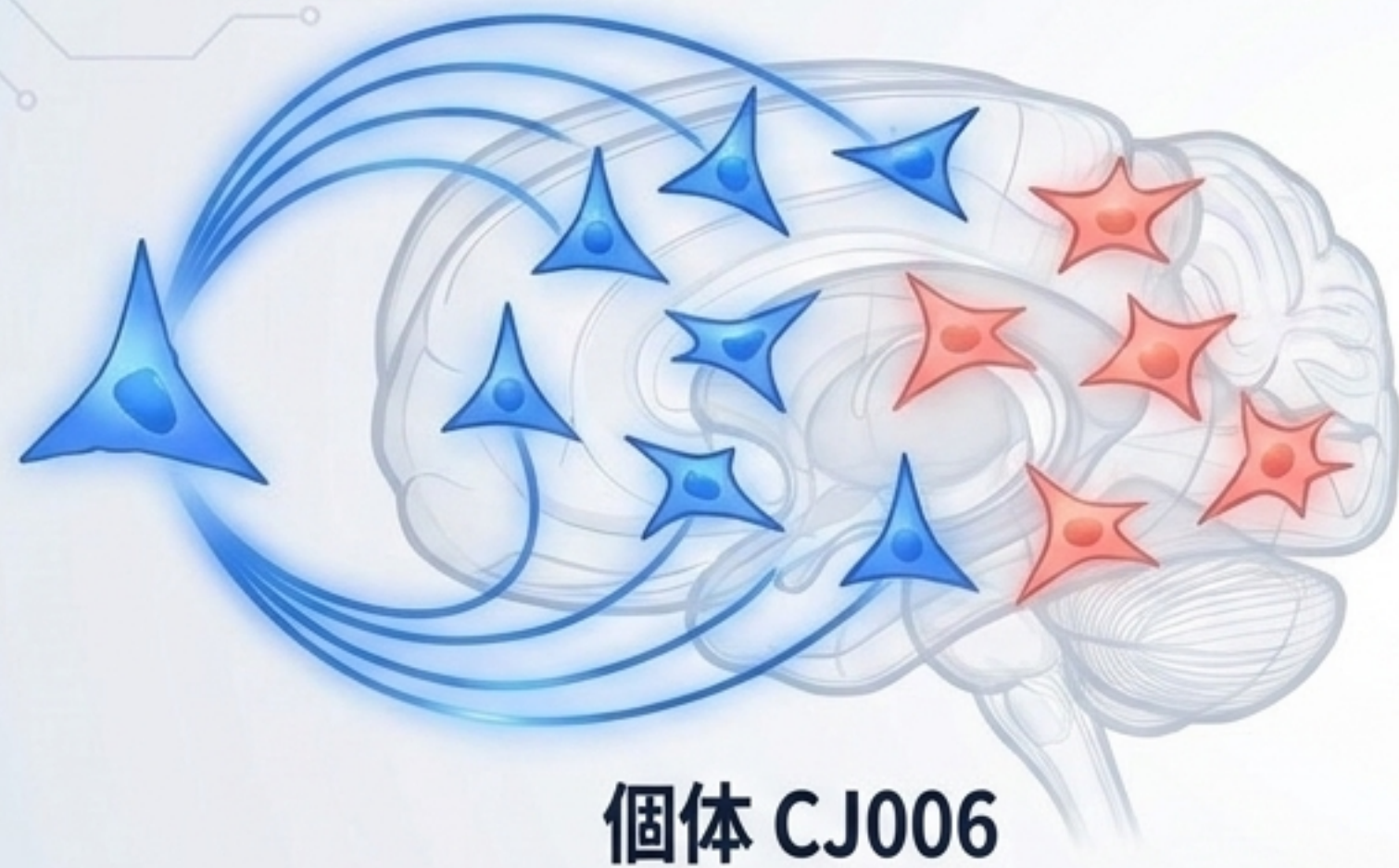


大脳皮質 vs
線条体（局所環境）

- 全く同じゲノムを持つミクログリア同士を大脳皮質と線条体で比較した場合の遺伝子発現の変化量（環境要因）は、同じ領域内でホストと兄弟を比較した場合の変化量（遺伝要因）を圧倒的に上回る。
- ミクログリアの振る舞いは、自身が持つDNAの差異よりも、脳のどの領域にいるかという局所環境によって強力に形作られる。

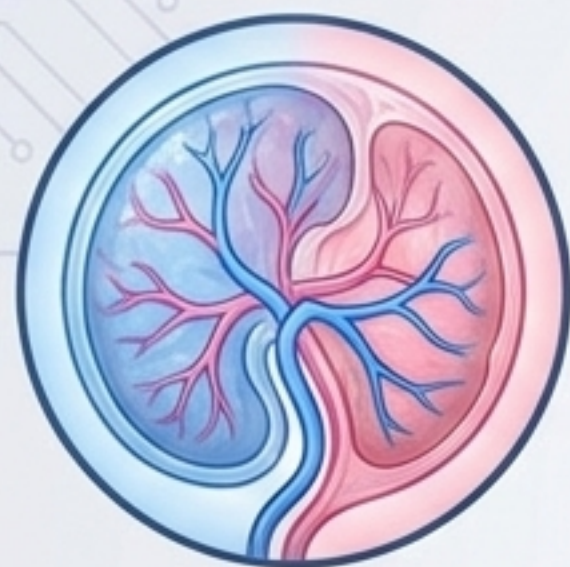
個体環境の絶対的支配力

双子の個体（CJ006 / CJ007）の脳内ミクログリアを比較



- 細胞がホスト由来か兄弟由来かという遺伝的差異の影響はごく僅かである。
- CJ006の脳にいるか、CJ007の脳にいるかという個体環境の方が、ミクログリアの遺伝子発現に対して遥かに巨大な影響を及ぼす。

The Cellular Mosaic: 発見の統合



1. 胎内での共有

血管を通じた
造血幹細胞の共有



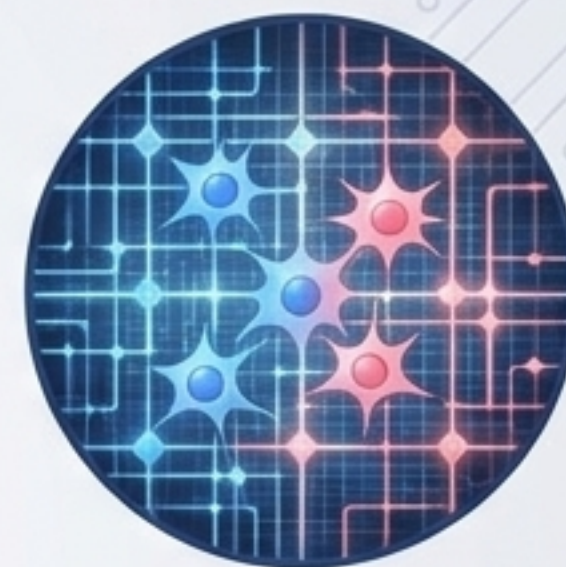
2. 脳への移住

血液とは異なる
タイミングで脳へ移住



3. 局所的な定着

脳の各領域でクローン
増殖し、空間的なばら
つきを形成



4. 環境への適応

遺伝的差異を保持した
まま、脳の局所環境からの
シグナルに完全に同化

マーモセットのキメラ現象は無秩序な混ざり合いではなく、血液由来の特定の細胞群が限られたタイミングで脳へ移住し、宿主の環境に強力に適応していく緻密なプロセスである。

自閉症スペクトラム

アルツハイマー病

統合失調症

正常な
ミクログリア

ゲノム編集された
変異ミクログリア

神経科学における究極のモデル動物へ

ゲノム編集された変異ミクログリアと正常なミクログリアを、個体差というノイズを排除して完全に同一の脳内で比較・研究できる。

神経変性疾患や精神疾患におけるミクログリアの真の役割を解き明かすための、他に類を見ない強力なツールとなる。



遺伝子によって象られ、環境によって支配される。

マーモセットの脳に広がる細胞のモザイクは、ミクログリアと脳環境の複雑な対話の証である。