

**【目的】** 脳には、神経細胞の他にも免疫系の細胞であるミクログリアが存在し、脳の機能を支えている。ミクログリアの成体脳におけるミクログリアの機能解明が進んできた一方、近年、胎生期や生後の脳においても神経前駆細胞の分化制御や血管形成・構造維持に関わるなどさまざまな役割を担うことが明らかになりつつある。一方で、近年急速に発展したシングルセル遺伝子発現解析により、ミクログリアには遺伝子発現的にも多様性があることが示されたが、どのようなプロセスを経て多様性を獲得するのかは依然不明である。そこで、ミクログリアがいかに多様性を獲得するのかについて明らかにするため、本研究では特に「ミクログリアが脳実質にたどりつくまでの分布経路あるいは定着時期が性質多様性に関係する可能性」について注目し、その検証とメカニズムを解明することを目的に、調べることにした。

**【方法】** 中枢神経系には、ミクログリアに加えて、非常によく似た性質を持つ異なる細胞集団である脳境界関連マクロファージが存在する。脳境界関連マクロファージは、脳膜（胎生期での呼称）やその後の髄膜（硬膜、くも膜、軟膜）、脳室、血管周囲スペース、脈絡叢といった血管・間葉組織系と脳実質の境界に位置する細胞集団である。ミクログリアと脳境界関連マクロファージは起源が同じであることが知られており、どちらも卵黄嚢内で形成される血島から生じる **Erythromyeloid progenitor (EMP)** に由来する。しかし、両者の運命選択がいつ・どこでなされるのかについては未解明である。そこで私たちは、マウスの脳スライス培養下ライブイメージング、二光子顕微鏡を用いた胎仔脳 *in vivo* イメージング（胎生早期のマウスに対する観察システムを新たに構築）、マクロファージマーカーのフェイトマッピング、細胞標識・追跡解析等を通じて、胎生早期にミクログリアが脳に定着する際にたどる分布ルートの同定やその細胞動態および分子メカニズムの解析を行った。

**【結果】** マウススライス培養ライブイメージングの結果、脳室内腔に存在するマクロファージが胎生 12 日目に高頻度で大脳原基に侵入することを見出した。胎生 13~14 日目ではほとんど侵入が起こらないため、胎生 12 日目が脳室マクロファージの流入が起こりやすく、侵入を許容できる特有の時期であることが示唆された。また、胎仔脳 *in vivo* イメージングでもこの結果を示唆する結果を得ることができた。さらに、細胞標識・追跡解析、フェイトマッピング解析を通じて、大脳原基に侵入した脳室マクロファージが周囲の環境に呼応してミクログリアへと分化することを明らかにした。以上の結果から、ミクログリア・マクロファージの運命決定は脳に移行してから行われることを示唆し、大脳に分布するミクログリアの一部は脳室マクロファージに由来することが明らかとなった。したがって、マウスにおいて脳内のミクログリアは少なくとも二つの異なる定着ルートをたどる細胞集団からなり、胎生 9~10 日目頃にミクログリアの性質を備えて脳に定着を開始する群に加えて、その後遅れて（胎生 12 日目）脳室から流入する群が存在することが分かった。

脳室マクロファージを介したミクログリアの脳定着ルート

