DOI:10.16016/j.1000-5404.202002018



少突胶质细胞及髓鞘形成参与学习记忆功能的研究进展

姚忠祥,胡 波 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)基础医学院生理学教研室

[摘要] 神经元活性和学习活动可以调控成年少突胶质细胞的新生,但其功能意义尚不清楚。本文总结近一年来关于少突胶质细胞及髓鞘形成参与学习记忆功能的最新研究进展,探讨少突胶质细胞及髓鞘形成参与学习记忆功能的证据、少突胶质细胞基因表达变化与阿尔兹海默症病程的密切关系,以及少突胶质细胞及髓鞘形成引起学习记忆与认知障碍的药物治疗,并分析了现有研究的不足与未来发展趋势。

[关键词] 少突胶质细胞;髓鞘形成;学习记忆;阿尔兹海默症;药物治疗;认知障碍
[中图法分类号] R322.81; R338.64 [文献标志码] A

Advances of oligodendrocytes and myelination involving in learning and memory

YAO Zhongxiang, HU Bo Department of Physiology, College of Basic Medical Sciences, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[Abstract] Neuronal activity and learning can regulate the adult oligodendrogenesis. However, functional significance of this regulation remains not fully clear. Here, we reviewed the most recent progresses in the field of oligodendrocytes and myelination involved in learning and memory. Firstly, we introduce the evidence demonstrating that the oligodendrocytes and myelination are involved in learning and memory. Secondly, we show the gene expression changes of oligodendrocytes, which are closely associated with the progression of Alzheimer's disease. Third, we introduce a few of drug administration which are used to promote oligodendroglial differentiation and myelination and to rescue impairment of learning and memory. At last, we analyze the shortage of current research and propose the trend for future researches.

[Key words] oligodendrocyte; myelination; learning and memory; Alzheimer's disease; pharmacotherapy; cognitive impairment

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (31371147) and the General Program of Natural Science Foundation of Chognqing (CSTC2019jcyj-msxmX0424). Corresponding author: YAO Zhongxiang, E-mail: yaozhx@yahoo.com; HU Bo, E-mail: bohu@tmmu.edu.cn

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(31371147);重庆市自然科学基金面上项目(CSTC2019jcyj-msxmX0424)

[作者简介] 姚忠祥,博士,教授,博士研究生导师。主持国家自然科学基金、重庆市创新基金重点项目等10余项。享受国家政府特殊津贴专家,获得中国人民解放军院校育才银奖。以通信作者在 *Molecular Neurobiology* 等国际刊物发表论文30篇。主要从事学习记忆与认知障碍的髓鞘机制方面的研究。E-mail: yaozhx@yahoo.com

胡 波,博士,副教授,硕士研究生导师。主持国家自然科学基金、军委科技委国防创新特区项目、重庆市自然科学基金等科研项目6项。以主要作者身份在 *Nature Neuroscience*、*Neuron*、*Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 等国际刊物发表论文10余篇。主要从事觉醒睡眠与学习记忆功能方面的研究。E-mail: bohu@tmmu.edu.cn

少突胶质细胞是中枢神经系统的髓鞘形成细胞,其异常不仅会导致脱髓鞘病变,还会引起神经元损伤或多种疾病。少突胶质细胞的新生能力可以维持终生,且受神经活性的调控,但对其功能意义尚不清楚。近一年多,以多种学习记忆检测模型和认知障碍疾病模型与患者为研究对象,发现少突胶质细胞及髓鞘形成均发生了明显的关联性变化,表明少突胶质细胞及髓鞘形成参与了学习记忆功能;单核 RNA 测序技术(single-nucleus RNA sequencing)的进展为深入研究少突胶质细胞及髓鞘形成参与学习记忆功能及认知障碍性疾病提供了技术手段,并证明了少突胶质细胞转录组变化与学习记忆功能的关系;在对学习记忆与认知

障碍疾病的药物治疗方面也有新的尝试。本文对这些新进展简介如下。

1 少突胶质细胞及髓鞘形成参与学习记忆过程

神经元活性和学习活动可以调控成年少突胶质细胞的新生,但少突胶质细胞及髓鞘形成会参与或影响学习记忆过程吗?

1.1 少突胶质细胞及髓鞘形成的可塑性是记忆巩固所必需的

研究发现,水迷宫学习可以促进脑皮层及其相关的白质通道内的少突胶质细胞新生和新的髓鞘形成。在阻断这一学习诱导的少突胶质细胞新生而不影响已有少突胶质细胞的情况下,会损伤对水迷宫学习的记忆巩固,提示新的髓鞘形成与活化的神经环路协同,共同促进了对学习的记忆巩固[1]。与此结果一致的是,恐惧学习增加了海马尖波涟漪波和前额叶皮层纺锤波之间的偶联。在少突胶质细胞的新生受到抑制的情况下,学习诱导的涟漪波-纺锤波偶联现象的发生显著减少[1]。上述结果鉴定了一种非神经元形式——即少突胶质细胞及髓鞘形成的可塑性,可在学习之后重塑海马-前额叶皮层网络,是空间记忆巩固所必需的[2]。这一研究结果表明新生的少突胶质细胞及髓鞘形成对记忆巩固发挥关键作用,是参与记忆脑区之间神经元活动偶联所必需的。

1.2 新生少突胶质细胞及髓鞘形成的数量与学习记忆功能正相关

研究发现,髓鞘形成在年轻小鼠呈高度活跃状态,在老年小鼠则被抑制,而这一变化趋势与空间记忆能力的缺陷是一致的;进一步通过删除少突胶质前体细胞(oligodendrocyte progenitor cells, OPCs)的 Olig2 基因来抑制髓鞘形成,可以损伤年轻小鼠的空间记忆能力;反过来,通过删除 OPCs 的 M 型乙酰胆碱受体 1 来增强髓鞘形成,或者通过使用克立马丁(clemastine)促进 OPCs 分化和髓鞘形成,则能够逆转衰老所致的空间记忆减退[3]。

应用多重香味-位置配对联合[multiple flavor-place paired associates (PAs)]学习的行为范式,显示单次试验的记忆图式(memory schema)即可促进新 PAs 的快速获得;在重复 PAs 学习后增加了新形成的 OPCs 和成熟少突胶质细胞,而且记忆图式的建立与前扣带皮层的髓鞘量增加相关[4]。为了进一步证明髓鞘形成是获得 PAs 学习所必须,采用溶血卵磷脂诱导前扣带皮层区域脱髓鞘,结果导致了与前扣带皮层区域相关的 PAs 学习损伤[4]。

有研究应用 Raf1L613V 突变小鼠评估细胞和行为学表型的关系,结果显示 Raf1L613V/wt 突变小鼠没有出现皮层兴奋性或抑制性神经元数量的明显变化,但前脑的特异性胶质细胞亚型的数量明显增加,即皮层和海马的 $GFAP^+$ 星形胶质细胞的密度明显升高,皮层的 $OLIG2^+$ OPCs 数量也明显升高,但髓鞘形成无明显变化;行为学分析显示在自发行为活动、焦虑样行为或社交行为方面无明显变化,但在水旋臂迷宫、Morris 水迷宫和线索恐惧条件任务等行为的某些方面有改善[5]。表明 Raf1L613V/wt 突变小鼠皮层中星形胶质细胞和 OPCs 密度的增加与认知功能的增强相一致。

为了研究编码胞嘧啶-5 RNA 甲基转移酶的 Nsun5 基因缺失对认知行为的影响,采用单基因 Nsun5 敲除小鼠(Nsun5-KO),结果显示成年 Nsun5-KO 小鼠有空间认知缺陷,但脑和海马结构的大小、CA1 或 CA3 锥体细胞数量均与野生小鼠没有差异[6]。Nsun5-KO 小鼠中谢弗神经纤维(Schaffer collateral)-CA1 突触传导的基本特征无变化,但没有诱导出 NMDA 受体依赖的长时程增强(long-term potentiation, LTP);CA1 锥体细胞的 NMDA 诱发电流减小,但 NMDA 受体亚基 NR2A 和 NR2B 的表达和磷酸化无变化;尽管 Nsun5-KO 小鼠中 AMPA 受体亚单位 GluR2 的蛋白水平降低,但 AMPA 诱发电流没有变化[6]。海马免疫染色显示,Nsun5 选择性地在 OPCs 表达,而不在锥体细胞或星形胶质细胞表达;RT-PCR 结果显示,Nsun5 表达于纯化的 OPCs 而不是神经元或星形胶质细胞;Nsun5 缺失导致海马 CA1 和 DG 区 OPCs 数量和突起减少,同时减少 OPCs 数量和增殖[6]。表明 Nsun5 缺失可能通过破坏 OPCs 发育与功能,从而抑制神经元的 NMDA 受体活性,导致 NMDA 受体依赖的 LTP 和空间认知能力的缺陷。

研究发现,恐惧学习诱导内侧前额叶皮层的 OPCs 增殖和分化为形成髓鞘的少突胶质细胞,不能形成新髓鞘的转基因动物显示了缺乏远期的而不是近期的恐惧记忆重现[7]。通过光纤记录细胞群的钙信号变化,发现随着时间的推移,内侧前额叶皮层神经元对调整的逻辑线索(context cues)产生了反应,而那些不能产生新髓鞘的动物则无反应;进一步通过应用富马酸氯马斯汀(clemastine fumarate)药物诱导新的髓鞘形成,能够增强远期记忆的重现和促进恐惧的泛化[7]。表明对髓鞘形成的可塑性进行双向操控影响了行为学和神经功能,恐惧学习期间的神经活动引导了新的髓鞘

形成,而新的髓鞘形成又反过来促进了远期恐惧记忆的巩固和重现[7]。

2 单细胞转录组学显示少突胶质细胞基因表达变化与阿尔兹海默症病程密切相关

通过对 Trem2(triggering receptor expressed on myeloid cells 2)基因敲除或未敲除的阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)小鼠模型以及野生小鼠的大脑单细胞进行转录组测序比较,鉴定出了一种新的少突胶质细胞亚型(Serpina3n$^+$C4b$^+$),其在疾病早期阶段依赖而在晚期阶段不依赖 TREM2 介导的 Serpina3n 和 C4b 蛋白水平上调;并确证了小鼠脑中存在 Trem2 依赖的疾病相关小胶质细胞(disease-associated microglia, DAM)[8]。接下来对 AD 死亡患者与 AD 小鼠模型进行比对,发现 AD 患者少突胶质细胞中促进髓鞘形成的基因出现下调、代谢相关基因出现上调,而在小鼠少突胶质细胞中上调的 SERPINA3 和 C4B 只在 AD 患者的星形胶质细胞中表达;AD 患者星形胶质细胞可上调参与胶质瘢痕的细胞基质分子,且下调调节神经元和星形胶质细胞之间脂代谢的相关基因;人 AD 患者小胶质细胞中表达上调的基因仅有几个和小鼠 DAM 基因一致,而在小鼠中被认为"稳态"的基因在患者中有所上调,这些基因与外周神经损伤时激活且受转录因子 IRF8 调控的基因高度吻合,提示 IRF8 可能在人 AD 病理生理学过程中具有重要作用[8]。上述结果表明在人 AD 患者与 AD 模型小鼠存在明显不同的胶质细胞表型,TREM2 作为小鼠和人 AD 的重要靶点为今后利用小鼠模型研发药物提供了思路。

对来源于 48 个处于不同病程阶段的 AD 患者的前额叶皮层 80 660 个细胞进行单细胞转录组分析,发现在病程早期即已显现非常强的变化,且具有高度的细胞特异性,而病程晚期各型细胞的上调基因具有共同性且涉及整体的应激反应;与髓鞘形成相关的多个细胞类型呈现反复变化,提示髓鞘形成在 AD 的病理生理学过程中具有关键作用,为进一步阐明 AD 的分子和细胞学机制提供了基础[9]。

3 少突胶质细胞引起的学习记忆与认知障碍的药物治疗

在一些学习记忆功能受损或认知障碍动物模型中,验证不同药物的治疗效应,取得了一些进展。

地塞米松(dexamethasone, DEX)可以减少多发性硬化(multiple sclerosis, MS)的小鼠模型——实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis,EAE)的运动评分、脊髓浸润细胞,以及延迟血清皮质酮峰值,但不能保护记忆巩固缺陷。DEX 促使 EAE 小鼠海马糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)活性升高和早期生长反应因子(early growth response gene-1, EGR-1)表达减少;运用 Dn-GR 载体降低海马 GR 基因组活性即阻止了 DEX 对 EAE 的记忆损伤效应[10]。

有研究应用双侧颈总动脉狭窄(bilateral common carotid artery stenosis, BCAS)引起的慢性灌注不足的小鼠模型,检测了抗惊厥药物左乙拉西坦(levetiracetam)对脑白质的保护效应[11]。结果显示,使用左乙拉西坦后,学习记忆保持较好,脑白质中的 OPCs 和 GST-pi-OL(少突胶质细胞)数量明显升高,蛋白激酶 A 和磷酸化环磷酸腺苷反应元件结合蛋白的表达水平也明显升高。提示左乙拉西坦可能通过调控少突胶质细胞谱系,从而改善学习记忆功能[11]。

VENKAT 等[12]以基于多个微梗死(multiple microinfarction, MMI)的血管性痴呆(vascular dementia, VaD)模型老年大鼠为实验对象,研究 5 型磷酸二酯酶抑制剂西地那非(Sildenafil)的治疗效应。结果显示,西地那非明显改善老年 MMI 大鼠的认知和记忆,增加轴突和髓鞘密度,增加突触素表达,减少自噬活性,产生与改善认知一致的抗炎效应[12]。

WANG 等[13]采用胼胝体内注射溶血卵磷脂制作局灶性脱髓鞘损伤(focal demyelinating lesions, FDL)小鼠模型和体外原代共培养小胶质细胞与少突胶质细胞并氧糖剥夺(oxygen glucose deprivation, OGD)细胞损伤模型,评估 L-丝氨酸的神经保护效应及其预防白质脱髓鞘损伤的机制。结果显示,L-丝氨酸可改善小鼠空间学习记忆和认知能力;减少异常脱磷酸化的神经丝蛋白,升高髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, BMP),维持髓鞘化轴突结构;抑制小胶质细胞活化和减少炎性因子释放;促进 OPCs 的募集和增殖以及髓鞘的再生效率;保护少突胶质细胞免受 OGD 损伤。提示 L-丝氨酸具有改善动物行为学和保护少突胶质细胞的功能[13]。

JIANG 等[14]应用野生型(wild-type, WT)母鼠产生的骨调素(osteopontin, OPN)$^+$奶和 OPN-KO 母鼠产生的 OPN$^-$奶喂养野生型仔鼠(OPN$^{+/+}$),结果显示,在 OPN$^+$OPN$^{+/+}$仔鼠脑中髓鞘形成相关蛋白表达升高,OPCs 增殖和分化为少突胶质细胞增多,ERK-1/2

和 PI3K/Akt 信号通路的活性也增加;行为学实验显示 $OPN^{-}OPN^{+/+}$仔鼠的记忆和学习能力受损,提示奶中的 OPN 可能通过促进髓鞘形成从而在婴儿期的脑发育和行为学中发挥重要作用。

4 展望

综上所述,近一年来,从少突胶质细胞及髓鞘形成参与学习记忆功能及其具体环节、少突胶质细胞转录组学以及髓鞘形成药物治疗三个方面取得了较大进展,进一步夯实了少突胶质细胞及髓鞘形成参与学习记忆功能的理论基础。但是,该领域仍然存在较多不足,需要深入研究阐明:①学习记忆过程是一个动态过程,相应的疾患或损伤状态也不是一成不变的,如何从基因层面清晰解释少突胶质细胞及髓鞘形成与学习记忆的关系,还是一个棘手的问题。可能需要寻找基本的、关键的基因环节,才有利于更好地阐明少突胶质细胞及髓鞘形成参与学习记忆功能的机制。②学习记忆过程本身就是一个非常复杂的生理学过程,少突胶质细胞及髓鞘形成虽然参与了这一过程,但是它是直接作用还是仅仅起辅助作用的证据还不充分;此外,如何高时-空精度调控神经通路的髓鞘形成,以促进特定学习记忆能力的提升,也将会是一个重要的研究方向。③对学习记忆损伤的药物治疗,也还是处于混沌的状况,缺乏理论指导,无法有针对性地深入开展。如果能够从这些方面深入开展研究,探明少突胶质细胞及髓鞘形成参与学习记忆功能的具体过程和机制,将极大地推动学习记忆与认知障碍相关疾病的防治。

参考文献:

[1] STEADMAN P E, XIA F, AHMED M, *et al*. Disruption of oligodendrogenesis impairs memory consolidation in adult mice [J]. Neuron, 2020, 105(1): 150-164.e6. DOI:10.1016/j.neuron.2019.10.013.

[2] DORON A, GOSHEN I. Glia: the glue holding memories together[J]. Neuron, 2020, 105(1): 9-11. DOI:10.1016/j.neuron.2019.12.016.

[3] WANG F, REN S Y, CHEN J F, *et al*. Myelin degeneration and diminished myelin renewal contribute to age-related deficits in memory[J]. Nat Neurosci, 2020. [Epub ahead of print]. DOI:10.1038/s41593-020-0588-8.

[4] HASAN M, KANNA M S, JUN W, *et al*. Schema-like learning and memory consolidation acting through myelination[J]. FASEB J, 2019, 33(11): 11758-11775. DOI:10.1096/fj.201900910R.

[5] HOLTER M C, HEWITT L T, KOEBELE S V, *et al*. The Noonan syndrome-linked Raf1L613V mutation drives increased glial number in the mouse cortex and enhanced learning[J]. PLoS Genet, 2019, 15(4): e1008108. DOI: 10.1371/journal.pgen.1008108.

[6] ZHANG T T, CHEN P P, LI W, *et al*. Cognitive deficits in mice lacking Nsun5, a cytosine-5 RNA methyltransferase, with impairment of oligodendrocyte precursor cells[J]. Glia, 2019, 67(4): 688-702. DOI:10.1002/glia.23565.

[7] PAN S, MAYORAL S R, CHOI H S, *et al*. Preservation of a remote fear memory requires new myelin formation[J]. Nat Neurosci, 2020. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1038/s41593-019-0582-1.

[8] ZHOU Y Y, SONG W M, ANDHEY P S, *et al*. Human and mouse single-nucleus transcriptomics reveal TREM2-dependent and TREM2-independent cellular responses in Alzheimer's disease[J]. Nat Med, 2020, 26(1): 131-142. DOI:10.1038/s41591-019-0695-9.

[9] MATHYS H, DAVILA-VELDERRAIN J, PENG Z Y, *et al*. Single-cell transcriptomic analysis of Alzheimer's disease [J]. Nature, 2019, 570(7761): 332-337. DOI:10.1038/s41586-019-1195-2.

[10] DOS SANTOS N, NOVAES L S, DRAGUNAS G, *et al*. High dose of dexamethasone protects against EAE-induced motor deficits but impairs learning/memory in C57BL/6 mice[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 6673. DOI:10.1038/s41598-019-43217-3.

[11] INABA T, MIYAMOTO N, HIRA K, *et al*. Protective role of levetiracetam against cognitive impairment and brain white matter damage in mouse prolonged cerebral hypoperfusion[J]. Neuroscience, 2019, 414: 255-264. DOI:10.1016/j.neuroscience.2019.07.015.

[12] VENKAT P, CHOPP M, ZACHAREK A, *et al*. Sildenafil treatment of vascular dementia in aged rats[J]. Neurochem Int, 2019, 127: 103-112. DOI:10.1016/j.neuint.2018.12.015.

[13] WANG G H, DING L Z, GAO C Y, *et al*. Neuroprotective effect of l-serine against white matter demyelination by harnessing and modulating inflammation in mice [J]. Neuropharmacology, 2019, 146: 39-49. DOI:10.1016/j.neuropharm.2018.11.025.

[14] JIANG R L, PRELL C, LÖNNERDAL B. Milk osteopontin promotes brain development by up-regulating osteopontin in the brain in early life[J]. FASEB J, 2019, 33(2): 1681-1694. DOI:10.1096/fj.201701290RR.

(**收稿**:2020-02-04;**修回**:2020-02-16)

(编辑 吴培红)