



プレスリリース

Press Release

Date : 2019.4.10

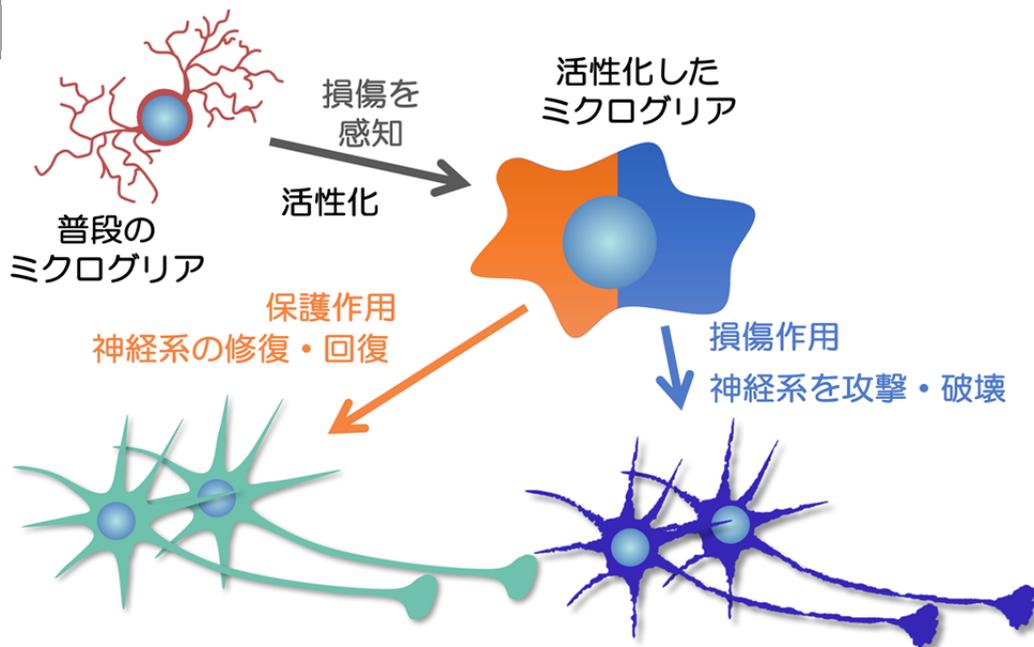
傷ついた脳の修復作用にブレーキをかける分子を発見

下線の用語は、後ろの用語集をご覧ください。

趣旨・目的

疾患や老化で傷ついた脳の修復には、脳内のミクログリアと呼ばれる細胞が重要な働きをします。普段のミクログリアは脳に異常がないかどうかを常に監視しています。そして組織の損傷を見つけると活性化して、損傷した組織を食作用で掃除したり、修復に必要となる炎症反応を調節したりします。しかし、活性化したミクログリアには、脳を修復・回復する良い作用(保護作用)とともに、脳を傷つける悪い作用(損傷作用)もあり、損傷作用が強くと逆に脳を傷つけてしまうため、“諸刃の剣”に例えられています。(図1)

図1



脳の変性疾患であるアルツハイマー病(用語集1)、脳卒中及び多発性硬化症(用語集2)並びに老化などでも脳内に活性化したミクログリアが現れますが、病態の悪化に関わる損傷作用と、脳の修復・回復に関わる保護作用の両方の働きが報告されています。このミクログリアの活性化がどのような仕組みで制御されているのかが分かれば、活性化したミクログリアの保護的な作用を強化して病気

や老化から脳を守ることが可能になります。

今回の研究では、保護作用だけでなく**損傷作用を生じる可能性もあるミクログリアが、普段の健康な脳の中で不必要に活性化しない様に“ブレーキ”をかけている新しい仕組み**を見出しました。この“ブレーキ”は、特にミクログリアの**保護的な活性化(保護作用の強い活性化)を抑制している仕組み**であると考えられました。この仕組みを解除すれば、ミクログリアの保護作用が強化され、変性疾患や老化による脳の損傷を修復できる可能性があります。

この研究成果は、イギリスの生物学総合誌である国際オープンアクセスジャーナル「**eLIFE**(用語集3)」に掲載され、日本時間の平成 31 年 3 月 26 日(グリニッジ標準時 8:00am、日本標準時 5:00pm)に公開されました。

概要

今回の研究では、ミクログリアの細胞表面にある **SIRP α** (用語集4)と呼ばれる分子の働きを調べました。**SIRP α** は細胞の表面にアンテナのように突き出しており、別の細胞の表面にある **CD47**(用語集5)という分子と互にくっつくことで細胞間のコミュニケーションを担当しています。この分子間相互作用によって細胞の働きが調整されると考えられますが、ミクログリアで具体的にどの様な働きを調整しているのかは分かっていませんでした。

遺伝子操作によってミクログリアの **SIRP α** を無くした変異マウスを作製し脳を観察したところ、**白質**(用語集6)と呼ばれる部分において、損傷組織が認められないにも関わらずミクログリアが活性化している様子が見られました。この活性化ミクログリアを詳細に解析したところ、老化した脳に出現する活性化ミクログリアと似た特徴を持つことが分かりました。また、変異マウスの白質やミクログリアでの遺伝子解析の結果から、多発性硬化症などで**脱髄**(用語集7)が起こった際に現れる活性化ミクログリアとも類似性が見られました。通常、脳の変性疾患や老化では活性化したミクログリアが組織にダメージを与える場合がありますが、変異マウスの白質は正常な状態が保たれていて損傷は見られませんでした。このことから、変異マウスの活性化ミクログリアには損傷作用はないと考えられました。(図2)

そこで、薬剤を使って変異マウスに人工的に脱髄を引き起こしたところ、正常なマウスよりも脱髄で生じるダメージが明らかに軽減していました。これらのことから、**変異マウスのミクログリアには、白質の損傷修復を促して脳を脱髄のダメージから保護する働きがあることがわかりました。**(図3)

SIRP α は、ミクログリアの保護的な活性化にブレーキをかけていると考えられます。老化脳や多発性硬化症のミクログリアも変異マウスのミクログリアと似ていることから、これらの疾患では、進行する病態と脳の損傷に対抗するために保護的活性化ミクログリアが出現している可能性が考えられます。一方、病態はその保護作用を超えて進行(悪化)していく可能性があります。

図 2

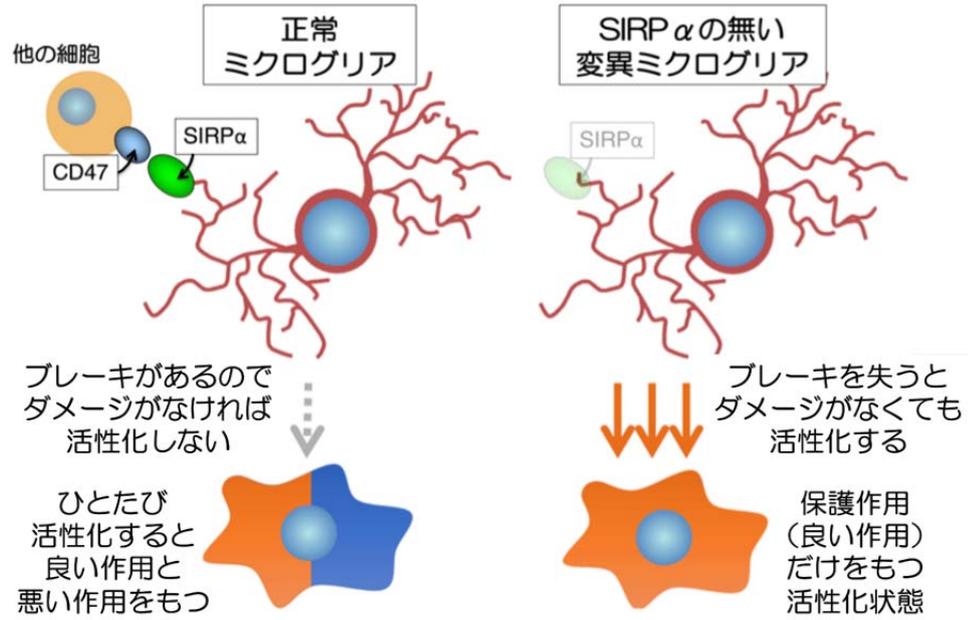
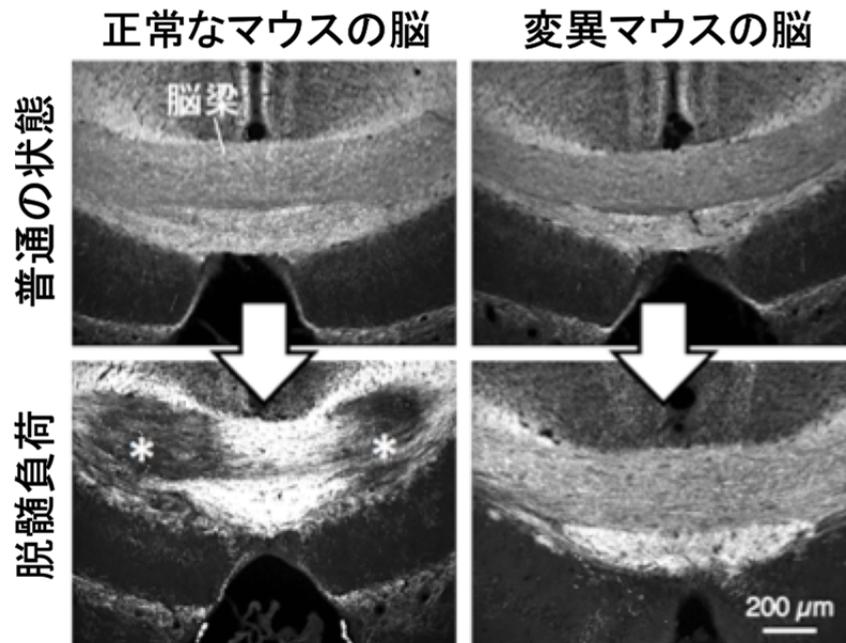


図 3



マウスの脳の断面. 脳梁と呼ばれる白質領域を観察. 白質の特徴であるミエリンと呼ばれる構造が白く表されている.

左: 正常なマウス(野生型マウス)

右: 変異マウス(ミクログリアのSIRP α が欠損したマウス)

上段: 損傷のない普通の状態の正常マウス(左)と変異マウス(右)の白質. 白く左右に広がる帯状の脳梁(白質)がみられる.

下段: 人工的に脱髄を誘導した後のマウスの白質(脱髄負荷). 正常なマウス(左)ではミエリンの構造が壊れた脱髄が見られる(*印). 変異マウス(右)では、脱髄が顕著に抑制される.

社会的意義とこれからの展望

多発性硬化症などで白質に脱髄損傷が起こると神経の情報伝達が障害されて、しびれや運動・認知機能の障害などが起こります。また、加齢に伴って白質領域に病変が増加しますが、この白質病変は認知症との関連が指摘されています。我が国の65歳以上の認知症患者は、2012年時点で約462万人（高齢者の7人に1人）とされ、2025年には700万人（高齢者の5人に1人）と推計されます。認知症は様々な疾患が原因となりますが、アルツハイマー病の関与が考えられるケースは7割近くを占め、重大な社会問題となっています。

多発性硬化症でも加齢でも、白質で活性化ミクログリアが出現します。このミクログリアの活性化は脳を修復・回復させるための生体反応の一部ですが、一方で、活性化したミクログリアは脳に損傷を与える作用もあります。今回の発見から、SIRP α はミクログリアの修復・回復作用のブレーキとして働くことが示唆されました。SIRP α の働きを解除する方法や薬剤を開発することで、活性化ミクログリアの保護作用だけを強化して、多発性硬化症、アルツハイマー病、老化等による脳損傷の予防・修復を実現できると期待されます。

共同研究者

群馬大学 大学院保健学研究科 生体情報検査科学講座 研究員 橋本 美穂 (はしもと みほ)
" " " 教授 大西 浩史 (おおにし ひろし)
群馬大学 大学院医学系研究科 分子細胞生物学分野 准教授 柴崎 貢志 (しばさき こうじ)
神戸大学 大学院医学研究科 シグナル統合学分野 教授 的崎 尚 (まとぎ たかし)
福井大学 医学部 形態機能医科学講座 脳形態機能学分野 教授 深澤 有吾 (ふかざわ ゆうご)

掲載論文

雑誌名：「 eLIFE 」 2019 (8) e42025 (DOI: 10.7554/eLife.42025)

Title : "Microglial SIRP α regulates the emergence of CD11c⁺ microglia and demyelination damage in white matter"

Sato-Hashimoto M, Nozu T, Toriba R, Horikoshi A, Akaike M, Kawamoto K, Hirose A, Hayashi Y, Nagai H, Shimizu W, Saiki A, Ishikawa T, Elhanbly R, Kotani T, Murata Y, Saito Y, Naruse M, Shibasaki K, Oldenborg P-A, Jung S, Matozaki T, Fukazawa Y, Ohnishi H* (* 責任著者)

用語集

1. アルツハイマー病：脳が萎縮する病気。認知機能（記憶力や判断力）の低下を伴う認知症を引き起こす疾患の一つ。
2. 多発性硬化症：白質に慢性炎症性の脱髄が生じる病気。指定難病の1つ。自己の免疫系による炎症反応が脱髄を起こす原因として考えられている。
3. eLIFE（イーライフ）：研究者により運営される完全オープンアクセスの国際誌。全ての生命科学・生化学分野において、話題性でなくサイエンスの質を重視した研究を掲載することを掲げて、英国のウェルカムトラスト、米国のハワードヒューズ医学研究所、ドイツのマックスプランク協会の3つの研究助成機関によって2012年創刊。
4. SIRP α （サープアルファー）：細胞の表面にあるタンパク質の一種。
5. CD47（シーディーフォーティセブン）：細胞の表面にあるタンパク質の一種。
6. 白質：脳の中で神経線維が束になっている領域。白質以外の脳領域は灰白質と呼ばれる。
7. 脱髄（だつずい）：白質の神経線維を包み込んでいる髄鞘（ずいしょう）が崩壊し、脳に損傷が生じた状態。

*本研究は、下記機関より支援を受けて実施しました。

文部科学省科学研究費補助金:新学術領域研究「脳内環境」、基盤研究(C)及び挑戦的萌芽研究

本件に関するお問い合わせ先

(研究について)

群馬大学 大学院保健学研究科 生体情報検査科学講座 教授 大西 浩史 (おおにし ひろし)

(取材対応窓口)

群馬大学 昭和地区事務部 総務課 広報係

TEL : 027-220-7895

FAX : 027-220-7720

E-mail : m-koho@jimu.gunma-u.ac.jp