

## 脳内を掃除する新たなメカニズムの解明 ～加齢や損傷時の脳内環境維持へ期待～

名古屋大学大学院医学系研究科・機能組織学分野の小西博之（こにし ひろゆき）講師、木山博資（きやま ひろし）教授を中心とする研究グループは、同大学環境医学研究所・発生遺伝分野の荻朋男教授、病態神経科学分野の山中宏二教授らとの共同研究で、脳内から死細胞を取り除く新たなメカニズムを明らかにしました。

脳内では健康な状態でも一定の頻度で細胞死が生じており、加齢によりその頻度は増加します。また、脳梗塞や脊髄損傷など神経損傷時には大規模な細胞死が起こります。死細胞の蓄積は周囲の細胞に様々な悪影響をもたらすため、死細胞を速やかに取り除くことは脳内環境の維持に重要であると考えられています。脳内ではグリア細胞<sup>\*1</sup>の1種であるミクログリア<sup>\*2</sup>がその「掃除屋」としての役割を担うことが知られています。今回、研究グループはアストロサイト<sup>\*3</sup>という別のグリア細胞が「第二の掃除屋」としてミクログリアをバックアップしていることを見出しました。正常な脳でもアストロサイトは潜在的に貪食<sup>\*4</sup>能力を備えていますが、ミクログリアが優先的に死細胞を貪食処理するため、アストロサイトは貪食機能を発揮していません。しかし、ミクログリアの機能低下が生じた時に、代わってアストロサイトの貪食機能が顕在化することが明らかになりました。今後このミクログリアを補完するアストロサイトの仕組みを上手くコントロールすることにより、加齢や神経損傷時の脳内から死細胞を効率的に除去することが可能になると期待されます。

本研究成果は、令和2年9月22日（中央ヨーロッパ時間）に国際科学誌「The EMBO Journal」のオンライン版に掲載されました。

## ポイント

- 脳内でミクログリアの掃除機能をバックアップする新たなシステムの存在が明らかになりました。
- 死細胞を貪食し脳内環境の維持に努めているミクログリアが機能低下した時、別のグリア細胞であるアストロサイトが死細胞を貪食することが明らかになりました。
- このバックアップシステムのコントロールにより、加齢や神経損傷時の脳内環境維持に貢献できると期待されます。

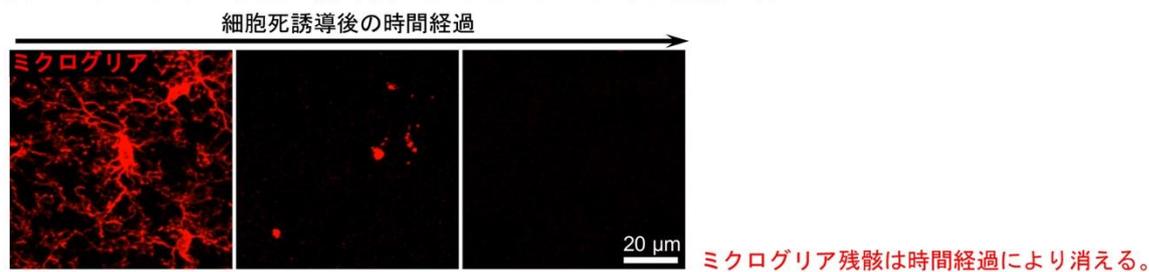
### 1. 背景

私たちの脳内では健康な状態でも毎日少数の細胞が死んでいます。死細胞の蓄積は炎症など様々な悪影響を周囲にもたすため、死細胞や異常細胞の速やかな除去は脳内環境の維持にとって重要であると考えられています。ミクログリアは脳内でその「掃除屋」としての役割を担う細胞であることが古くから知られています。しかし、加齢に伴い脳内で細胞死は加速する一方で、ミクログリアの貪食能力は低下すると考えられています。また、脳梗塞や脊髄損傷などの神経損傷時には、ミクログリアだけでは処理しきれないほど多くの細胞が死にます。そのため、ミクログリアだけに依存しない別の死細胞除去システムの存在が示唆されてきました。

### 2. 研究成果

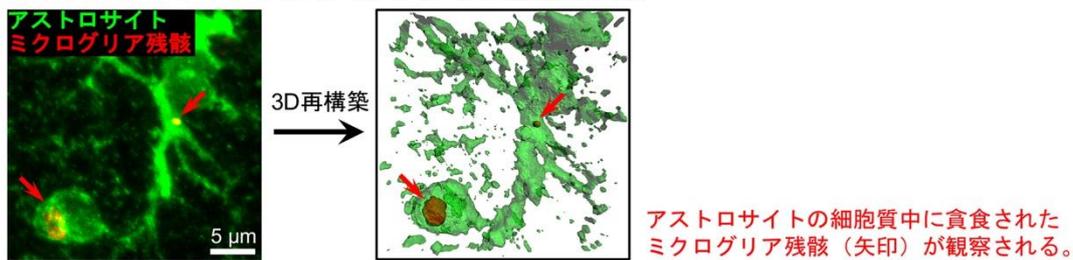
「脳の掃除屋であるミクログリアを人工的に死滅させた時、その残骸はどのように掃除されるのか？」を観察することにより、別の死細胞除去システムを解明するヒントが得られると私たちは予想しました。そこで、近年確立した実験手法を用いてミクログリア特異的に細胞死を誘導し<sup>※5</sup>、その残骸がどのような経緯をたどるのか観察しました（図1）。予想通り、ミクログリアが不在の状態でもミクログリア残骸は脳内から速やかに除去されたことから、ミクログリアには依存しない死細胞除去システムが脳内に存在することが示されました。

図1: ミクログリア細胞死誘導後におけるミクログリア残骸の除去



次に脳の分子発現解析を行った結果、アストロサイト特異的に発現し細胞活性化の指標となる glial fibrillary acidic protein (GFAP) という分子が発現上昇していたことから、アストロサイトが活性化していることが分かりました。そこで、アストロサイトとミクログリア残骸の位置関係を脳切片上で観察した結果、アストロサイトがミクログリア残骸を貪食していることが明らかになりました（図2）。

図2: アストロサイトによるミクログリア残骸の貪食



さらに、アストロサイトの網羅的遺伝子発現解析と遺伝子発現抑制実験により、アストロサイトの細胞膜に存在するAxlとMertkという貪食受容体分子<sup>※6</sup>がミクログリア残骸に結合することで貪食が引き起こされることが判明しました（図3）。AxlとMertkは通常脳のアストロサイトでも発現していることから、アストロサイトは通常状態から貪食細胞としての機能を備えていることが示されました。

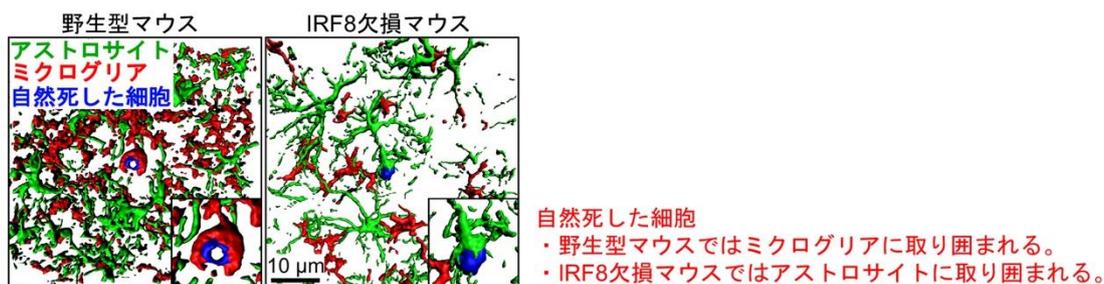
図3: アストロサイトに発現するAxlとMertkは貪食受容体として働く

アストロサイトによる  
ミクログリア残骸の貪食量



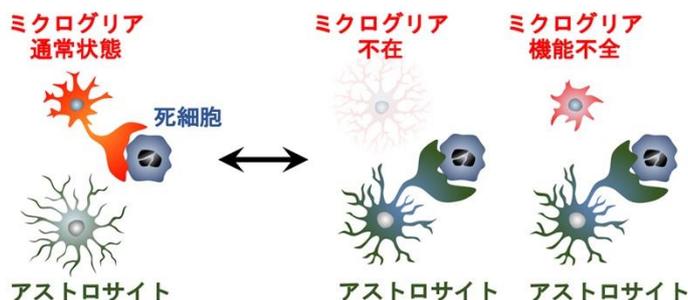
以上で示されたアストロサイトの貪食作用は、脳内からミクログリアを人工的に除去するという通常では起こり得ない環境下で観察された現象です。そこで、より自然な環境下で、アストロサイト貪食作用がミクログリア機能不全により現れるか検証を行いました（図4）。通常状態の脳切片を観察していると、稀ながらも自然死した細胞が見つかります。その自然死した細胞は、野生型マウスでは100%の確率でミクログリアに貪食されていました。次に、ミクログリアの機能低下が予想される遺伝子変異マウスを何種類か調べた結果、IRF8欠損マウス<sup>※7</sup>において、死細胞の約半数がミクログリアではなくアストロサイトに貪食されていることが分かりました。

図4: IRF8欠損マウスで見られるアストロサイトによる自然死細胞の貪食



これらの結果から、アストロサイトの貪食作用はミクログリアの機能不全によって顕在化し、ミクログリアの脳の掃除機能を補完することが示されました（図5）。

図5: アストロサイトの貪食作用はミクログリア不在または機能不全で顕在化する



### 3. 今後の展開

アストロサイトの貪食能力の有無やその意義、さらにミクログリア貪食能力との相違点については謎が多い状態でした。本研究から、アストロサイトは貪食に必要な分子群を備えているが通常状態では予備軍として待機しており、主要な貪食細胞であるミクログリアが機能不全を起こした時に代わって貪食機能を発揮することが明らかとなりました。今後、ミクログリアの機能低下をアストロサイトがどのように認識し、補完機能を発動するのかその分子メカニズムを解明することが重要であると考えられます。このような脳にある2種の貪食除去システムを相互制御することにより、加齢や神経損傷時の脳内から異物や死細胞を効率的に除去し、脳内環境を維持し続けることが可能になると期待されます。

### 4. 用語説明

#### ※1 グリア細胞

脳に存在する神経細胞以外の細胞の総称である。今回の研究対象のミクログリアとアストロサイトも含まれる。

#### ※2 ミクログリア

脳に存在するグリア細胞の一種である。マクロファージ類縁細胞であり、マクロファージと同様に強い貪食<sup>\*4</sup>能力を持つことが知られている。

#### ※3 アストロサイト

脳に存在するグリア細胞の一種である。血液脳関門の形成、シナプス伝達の調整など多彩な機能を持つと考えられている。

#### ※4 貪食（どんしょく）

貪り（むさぼり）食うから連想されるように、細胞が積極的に細胞外の不要物を細胞内に取り込み分解する作用である。

#### ※5 ミクログリア除去モデルマウス

ミクログリア特異的にジフテリア毒素受容体を発現させた遺伝子改変マウス（*Siglech<sup>dn</sup>* マウス）にジフテリア毒素を投与することで、ミクログリアに細胞死を誘導することが可能である。研究

グループにより近年開発された (Takagi et al, *Immunity*, 2011; Konishi et al, *Gila*, 2017)

## ※6 貪食受容体分子

貪食細胞の細胞膜に発現する膜貫通型タンパク質で、細胞外の貪食物に結合し細胞内への取り込みを誘導する。

## ※7 IRF8 欠損マウス

ミクログリアの分化に重要な転写因子 IRF8 を欠損するマウスである。野生型マウス同様に生育するが、ミクログリアの形態や活性に異常が起こることが報告されている。

## 5. 発表雑誌

雑誌名 : The EMBO Journal (中央ヨーロッパ時間 9 月 22 日付電子版)

論文タイトル : Astrocytic phagocytosis is a compensatory mechanism for microglial dysfunction

著者 : Hiroyuki Konishi<sup>1,\*</sup>, Takayuki Okamoto<sup>1</sup>, Yuichiro Hara<sup>2,3</sup>, Okiru Komine<sup>4</sup>, Hiromi Tamada<sup>1</sup>, Mitsuyo Maeda<sup>5,6</sup>, Fumika Osako<sup>1</sup>, Masaaki Kobayashi<sup>1</sup>, Akira Nishiyama<sup>7</sup>, Yosky Kataoka<sup>5,6</sup>, Toshiyuki Takai<sup>8</sup>, Nobuyuki Udagawa<sup>9</sup>, Steffen Jung<sup>10</sup>, Keiko Ozato<sup>11</sup>, Tomohiko Tamura<sup>7</sup>, Makoto Tsuda<sup>12</sup>, Koji Yamanaka<sup>4</sup>, Tomoo Ogi<sup>2,3</sup>, Katsuaki Sato<sup>13</sup>, Hiroshi Kiyama<sup>1,\*</sup> \*Corresponding authors

所属 :

1. Department of Functional Anatomy and Neuroscience, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya 466-8550, Japan
2. Department of Genetics, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Nagoya 464-8601, Japan
3. Department of Human Genetics and Molecular Biology, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Nagoya 464-8601, Japan
4. Department of Neuroscience and Pathobiology, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Nagoya 464-8601, Japan
5. Multi-Modal Microstructure Analysis Unit, RIKEN-JEOL Collaboration Center, Kobe 650-0047, Japan
6. Laboratory for Cellular Function Imaging, RIKEN Center for Biosystems Dynamics Research, Kobe 650-0047, Japan
7. Department of Immunology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama 236-0004, Japan
8. Department of Experimental Immunology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai 980-8575, Japan
9. Department of Biochemistry, Matsumoto Dental University, Shiojiri 399-0781, Japan
10. Department of Immunology, Weizmann Institute of Science, Rehovot 76100, Israel
11. Division of Developmental Biology, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20892, USA
12. Department of Life Innovation, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan
13. Division of Immunology, Department of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Kiyotake, Miyazaki 889-1692, Japan

DOI : [10.15252/embj.2020104464](https://doi.org/10.15252/embj.2020104464)

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/EMBO\\_J\\_200922en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/EMBO_J_200922en.pdf)