

血管の周りを覆う細胞ペリサイトの新しい機能を発見 ～ミクログリアの恒常性を維持し脳発生をサポート～

国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・門松健治）細胞生物学の服部祐季（はっとりゆき）特任助教、宮田卓樹（みやたたくあき）教授の研究グループは、胎生期の脳において、血管の周囲に存在する細胞であるペリサイトがミクログリアの恒常性の維持に重要な役割を担っていることを明らかにしました。

ミクログリアは脳内に存在する免疫細胞で、神経系の細胞の分化や数の調節、あるいは血管形成を助けるなど多様な機能を持ち、脳発生において重要な役割を果たします。一方、ペリサイトは、脳の血管の外側を覆う細胞です。生後や成体の脳での解析によって、ペリサイトの機能は、血液と脳との間の物質のやり取りを制御する血液脳関門のバリア機能を保つこと、血管構造の安定化、血流調節などが知られています。

今回研究グループは、胎生期の脳において、ペリサイトがミクログリアの生存維持や増殖を助けるという機能を持つことを新たに発見しました。胎生期の脳では、ペリサイトは脳血管を部分的に被覆しています。この時期にはミクログリアの約半数程度が血管に接触していることがわかっていましたが、研究グループは、ミクログリアがペリサイトに被覆される血管領域に選択的に接触していることを見出しました。脳内のペリサイトを除去するマウスモデルを構築し、ペリサイト除去による影響を調べた結果、ミクログリアの数が減少し、ミクログリアによる未熟な神経系細胞の分化を促進する機能がうまく行われず脳発生に影響が現れることを見出しました。そこで、組織から単離したペリサイトとミクログリアの共培養を行ったところ、ペリサイトが分泌性因子を関してミクログリアの生存維持や増殖を直接的にサポートしていることが明らかとなりました。

ペリサイトには既に報告されているような血液構造の保持や血流調節の他にも、ミクログリアの数や増殖能を恒常的に保つという機能があることが新たに明らかとなりました。脳発生メカニズムの解明にあたっては、神経系細胞だけでなく、ミクログリア、ペリサイト、血管内皮細胞といった種々の細胞の連携・相互作用を知ることが重要です。本研究成果は、脳発生原理の包括的な理解に貢献するとともに、病態時の現象の理解にも役立つと期待されます。

本研究は名古屋市立大学大学院医学研究科の植村明嘉教授の協力を得て行われました。

本研究成果は、2021年11月24日に、米国科学誌「The Journal of Neuroscience」に掲載されました。

ポイント

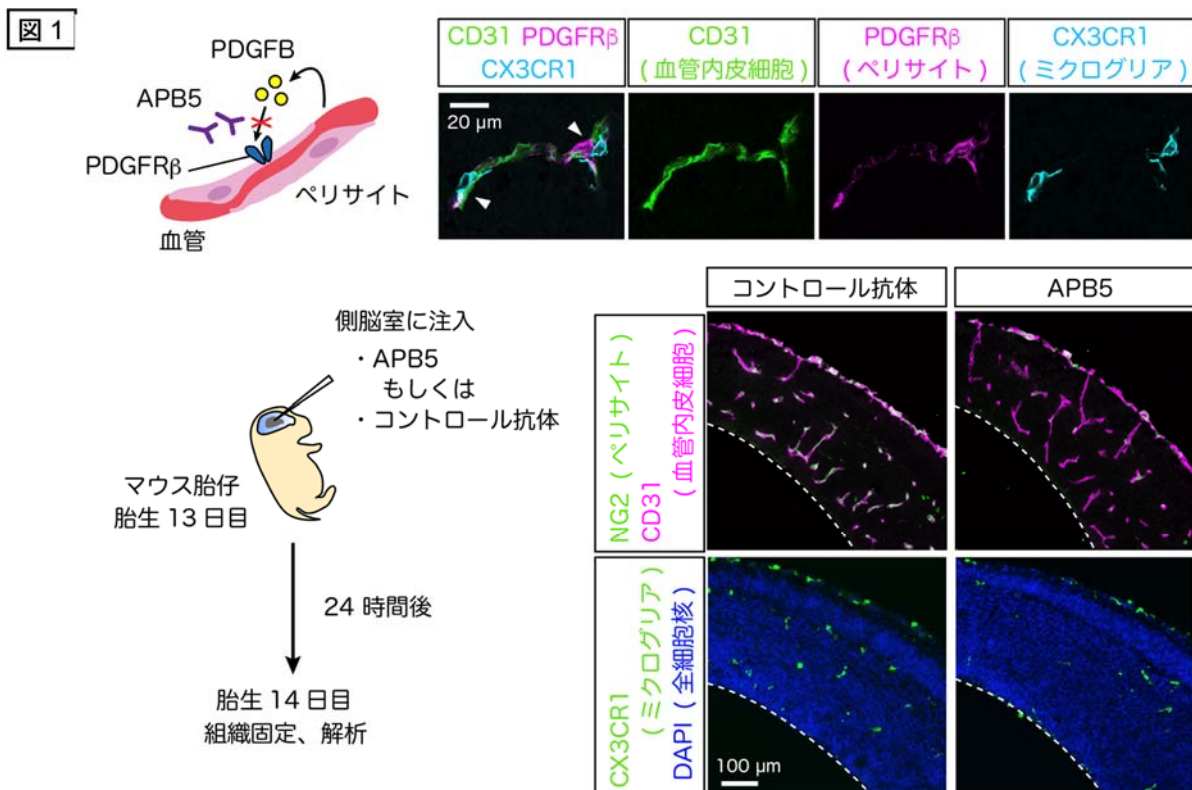
- マウス胎仔の側脳室内にペリサイトに対する機能阻害抗体を投与することにより、ペリサイトを特異的に除去することに成功しました。
- ペリサイト除去によってミクログリアが減少し、神経系の細胞の分化や成熟に影響が生じることが示されました。
- ペリサイトには、血管構造の安定化や血流の調節だけでなく、ミクログリアの生存維持・増殖に寄与する機能があることが新たに分かりました。

1. 背景

私たちの脳を構成する細胞には、神経系細胞のほかにも免疫系の細胞であるミクログリア^{注1}が存在します。ミクログリアの親となる細胞（前駆細胞）は胎生初期に卵黄嚢^{注2}と呼ばれる領域で誕生し、その後脳へと移動を終え、成熟しながら数を増やします。ミクログリアは、神経系の細胞の分化促進、ニューロンの配置調節、血管形成をサポートするなどの役割を有し、脳発生に貢献しています。一方、ペリサイトは、血管の内皮細胞を被覆する細胞です。血管を構造的に安定させる機能を持ち、特に脳では血液脳関門^{注3}のバリア機能の維持、脳血流調節など多様な生理的役割を果たしています。研究グループは、ミクログリアが血管のペリサイトに被覆される領域に選択的に接触していることを見出し、ペリサイトとミクログリアの関係性に着目し解析を行いました。

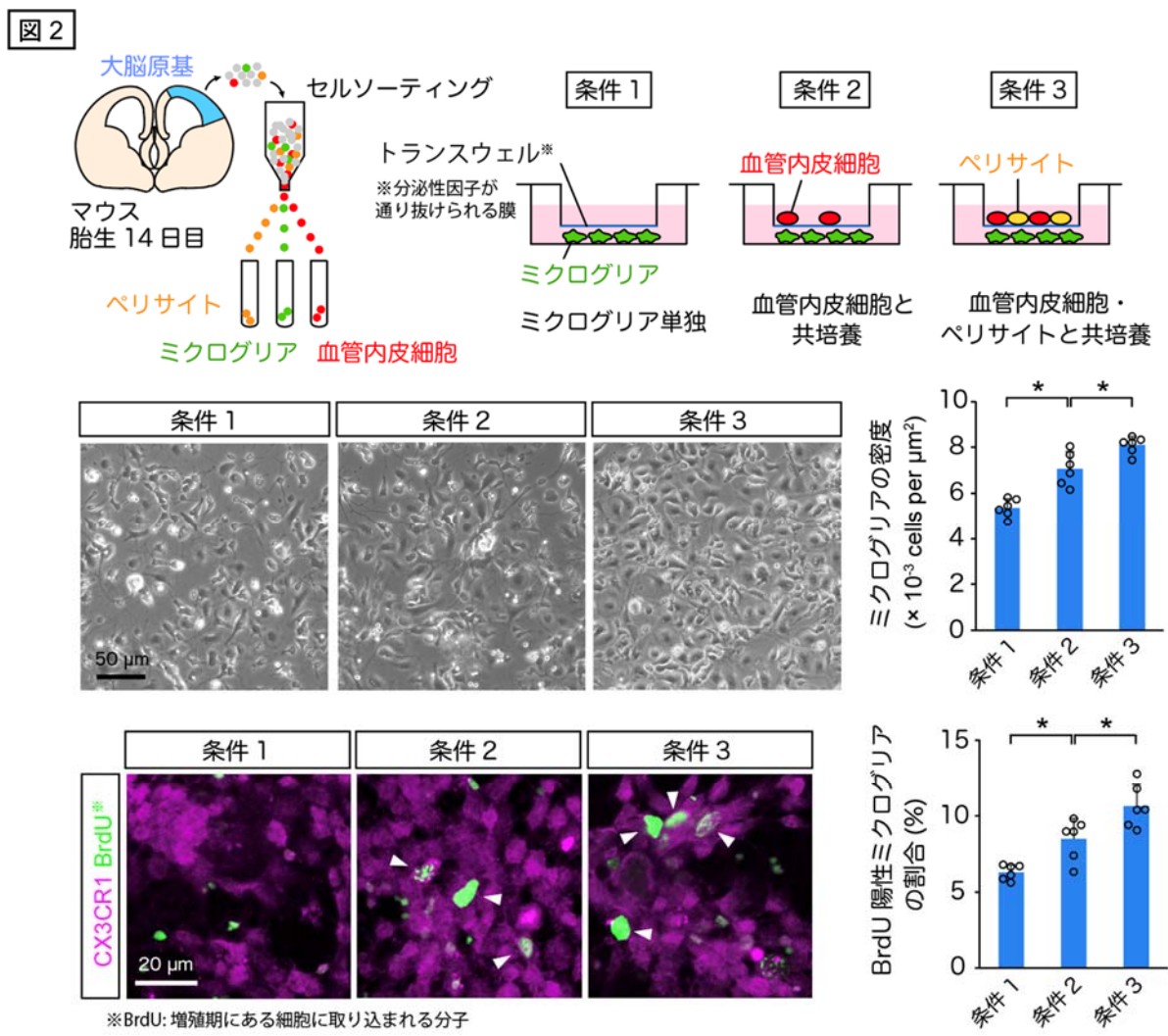
2. 研究方法・成果

胎生期の脳では、約半数のミクログリアが血管に接触しています。この時期の脳の血管は、その約8割の領域がペリサイトに被覆されています。研究グループは、ミクログリアが血管に直接接触するのではなく、ペリサイトが存在する領域に選択的に接触していることを見つけました(図1)。



そこで、ペリサイトとミクログリアの関連性を調べるために、脳のペリサイトを除去するマウスモデルを構築しました。胎仔の側脳室^{注4}に、ペリサイトが特異的に発現する Platelet-derived growth factor receptor beta (PDGFR β)^{注5}の機能を阻害する抗体（抗体クローン名：APB5）を投与することによって、ペリサイトの増殖に必要な Platelet-derived growth factor beta (PDGFB)^{注6}によるシグナル活性化を抑え、脳のペリサイトにアポトーシス^{注7}を誘導し除去することに成功しました。研究グループは、ペリサイトを除去することによって、大脳原基内のミクログリアが減少することを見出しました。

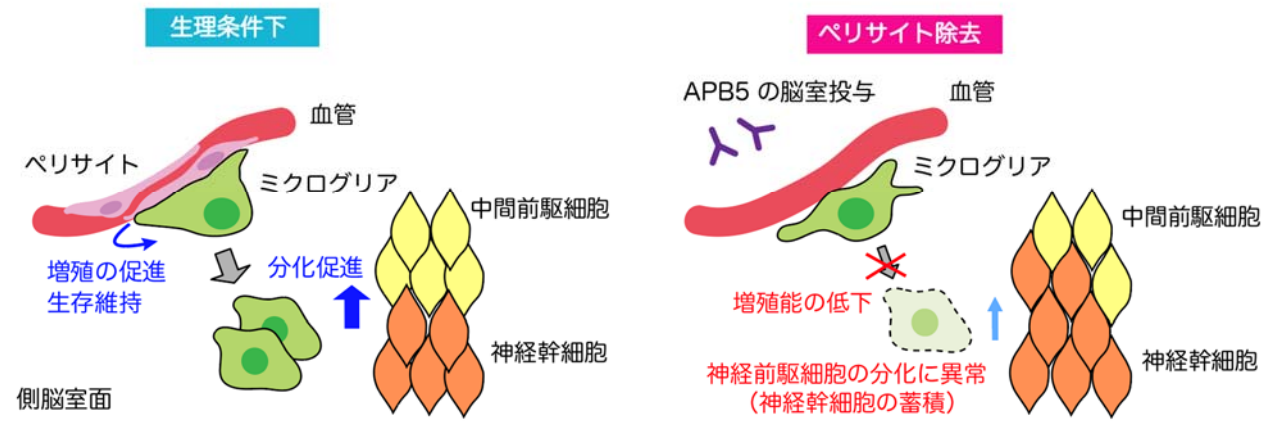
次に、ペリサイトによるミクログリアの増殖を高める効果についてより詳細に調べるために、脳組織から単離したペリサイト、ミクログリア、血管内皮細胞^{注8}の共培養実験を行いました。血管内皮細胞もミクログリアの増殖を高めましたが、そこにペリサイトが加わることでよりミクログリアの増殖能がより高まりました。このことから、ペリサイトが直接的にミクログリアの生存維持や増殖をサポートしていることが明らかとなりました（図2）。



ミクログリアは神経前駆細胞^{注9}の分化を促すことが知られており、未分化な神経幹細胞^{注10}から中間前駆細胞^{注11}への分化を促進します。ペリサイト除去時の神経幹細胞や中間前駆細胞の数の変

化を調べた結果、ペリサイト除去時には中間前駆細胞の数が減少し、神経幹細胞の数が増加していました。このことから、ペリサイト除去によるミクログリアの減少により、神経系の細胞に対する機能がうまく行われずに未熟な神経幹細胞が増加してしまい、脳発生に影響が現れることを見出しました（図3）。

図3



3. 今後の展開

ペリサイトの機能として、血管構造の安定化、血液脳関門のバリア機能の保持、血流の調節等が既に知られていましたが、今回の結果から、胎生期の脳においてミクログリアの生存維持や増殖能を恒常的に保つという機能も有することが新たにわかまりました。本研究成果は、生理条件下での脳発生原理の理解に貢献するとともに、病態の現象理解にも役立つと期待されます。近年、母体の免疫活性化（感染症、低栄養、妊娠高血圧症等）が胎児脳内の環境を変化させ、精神疾患発症につながる可能性があることが示唆されています。そのメカニズムの解明にあたっては、神経系細胞だけでなく、ミクログリア、ペリサイト、血管内皮細胞といった種々の細胞への影響、または、細胞同士の相互作用に与える影響を調べるのが重要であり、正常からの逸脱がどのような病態につながるのか包括的に理解することが求められます。今後は、母体炎症時における脳内の細胞一つ一つの変化や細胞種同士の連携を丁寧に捉え、脳発生への影響解明に向けた研究を展開していく予定です。

4. 用語説明

（注1）ミクログリア：中枢神経系グリア細胞の一種であり、他のグリア細胞（アストロサイト、オリゴデンドロサイト）とは由来が異なる免疫系の細胞。マクロファージと形態や性質が類似する。

（注2）卵黄嚢：魚類・羊膜類などの胎児に存在する組織で、卵黄の分解吸収を行い、血管を通して胚体へ送る機能をもつ。哺乳類では同様の構造が生じるが、中に卵黄塊は存在しない。

（注3）血液脳関門：血液と脳組織（脊髄、中枢神経系を含む）との物質交換を制限するしくみ。通常生体組織内で、循環血液と組織間では自由に物質が移行（取り込み、排出）している。一方、脳組織では血液中からの物質の移行は厳密に制限されている。

（注4）側脳室：脳脊髄液によって満たされる脳内の4つの室のうち、左右の大脑半球にあるもの。

(注 5) Platelet-derived growth factor receptor beta (PDGFR β) : 血小板由来成長因子 β 受容体のこと。リガンドである血小板由来増殖因子(PDGF)が結合することで下流のシグナルを活性化する。

(注 6) Platelet-derived growth factor beta (PDGFB) : 血小板由来成長因子 (PDGF)の 3 種類のアイソフォームのうち、PDGF-BB のことである。

(注 7) アポトーシス : 多細胞生物の体を構成する細胞の死に方の一つである。個体をより良い状態に保つために引き起こされる、プログラム (管理・調節) された細胞の死のこと。

(注 8) 血管内皮細胞 : 血管内腔を裏打ちする一層の扁平状の細胞である。血液と組織が酸素や栄養素などの物質交換を行う場として働く。

(注 9) 神経前駆細胞 : 神経系の未分化な細胞であり、限られた分裂回数後に分化を遂げるよう運命づけられた細胞を指す。

(注 10) 神経幹細胞 : 神経系を構成する細胞で、脳室面で誕生する最も未分化な神経前駆細胞。

(注 11) 中間前駆細胞 : 神経系を構成する細胞で、神経幹細胞から分化した中間型の前駆細胞である。さらに分化し、脳膜側へと移動しながらやがてニューロンとなる。

5. 謝辞

本研究は、日本学術振興会科研費の若手研究 (課題番号 : JP18K15003、JP21K15330)、学術変革領域 A 公募研究 (JP21H05624)、持田記念医学薬学振興財団研究助成金、かなえ医薬振興財団研究助成金、成茂神経科学研究助成基金、上原記念生命科学財団研究奨励金の助成を受けたものです。

6. 発表雑誌

掲載誌 : The Journal of Neuroscience

論文名 : Embryonic pericytes promote microglial homeostasis and their effects on neural progenitors in the developing cerebral cortex

著者 : Yuki Hattori¹, Haruka Itoh¹, Yoji Tsugawa², Yusuke Nishida¹, Kaori Kurata³, Akiyoshi Uemura³, Takaki Miyata¹

所属 :

1 Department of Anatomy and Cell Biology, Graduate School of Medicine, Nagoya University

2 Department of Biologics 1 group, Laboratory for Advanced Medicine Research, Shionogi & Co., Ltd.

3 Department of Retinal Vascular Biology, Graduate School of Medical Sciences, Nagoya City University

DOI : <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1201-21.2021>