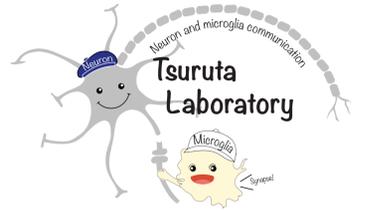




University of Tsukuba

グリア細胞による中枢神経機能の制御

筑波大学 生命環境系 鶴田文憲



私たちの脳は、1000 億を超える神経細胞以外に、1 兆にも及ぶグリア細胞から構成されています。近年、脳の高次機能の調節に、これらグリア細胞も重要な役割を担うことが明らかとなりました。私たちのグループは、これらグリア細胞の中でも、特にミクログリアの機能に着目して研究を進めています。

ミクログリアとは？

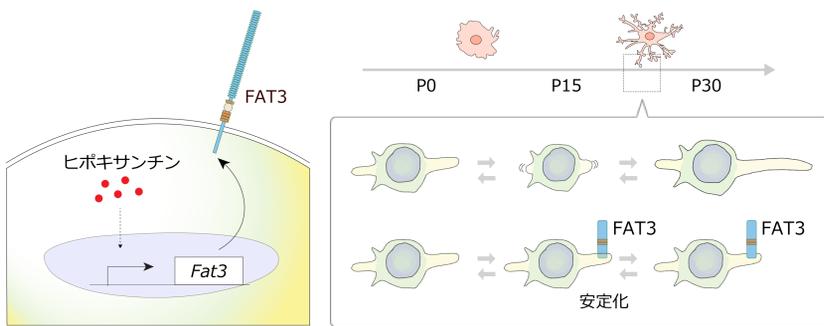
ミクログリアとは、脳内免疫応答に関わるグリア細胞です。今から 100 年ほど前、スペインの解剖学者オルテガによって発見されました。

他のグリア細胞との違いは？

グリア細胞には、ミクログリアの他に、アストロサイトやオリゴデンドロサイトが存在します。アストロサイトやオリゴデンドロサイトは、神経細胞同様、神経幹細胞から分化しますが、ミクログリアは、卵黄嚢由来の細胞から分化すると考えられています。またアストロサイトは、神経回路網の支持や脳内物質輸送の調節、オリゴデンドロサイトは髄鞘形成に関わりますが、ミクログリアは、脳内免疫応答や恒常性維持、神経回路網の構築に寄与することが報告されています。

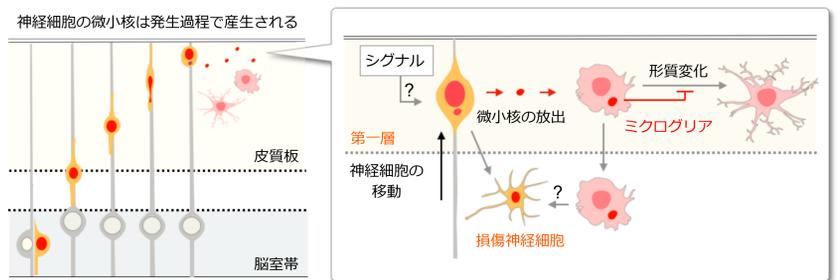
研究紹介

ミクログリアは単一の機能を持つ細胞ではなく、脳領域や時期、さらに周辺環境によって性質が大きく変化する不均一な細胞集団であることが明らかとなりつつあり、ミクログリアにはまだ発見されていない機能が多数存在するのでは、と推測されています。私たちは、ミクログリアが、どのように神経細胞やアストロサイトとコミュニケーションを取りながら、神経回路構築や脳内恒常性維持に貢献するか研究しています。またこれら研究を通して、ミクログリアの機能異常が、なぜ発達障害や神経変性疾患につながるか、詳細な分子メカニズムも解明していきたいと考えています。



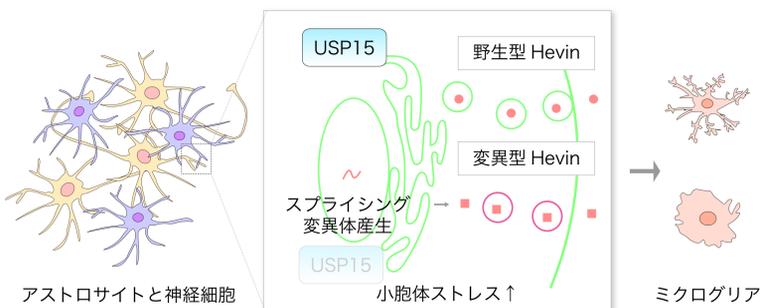
<非定型カドヘリンファミリーによるミクログリアの形質制御>

出生後のミクログリアは、アマーバー状の反応性ミクログリアから、突起を伸ばした監視型ミクログリアへと転換していきます。しかし、この時の形質変化がどのように制御されているのか、詳細な分子メカニズムは不明でした。私たちは、非定型カドヘリンファミリーの 1 つ FAT3 が、ミクログリア突起の伸長退縮を安定化させることを見出しました。FAT3 の発現は、細胞内ヒポキサンチンによって誘導されることから、ヌクレオチド合成経路と出生後のミクログリア形質転換タイミングの間になんらかの関係性があるのではないかと考えています。現在、FAT3 KO マウスを用いて、in vivo での機能解析を進めています。



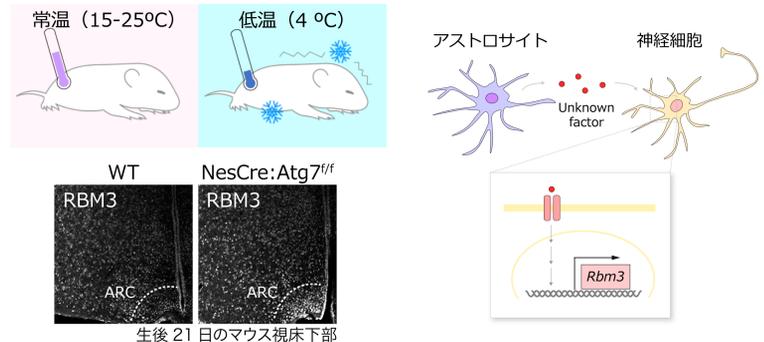
<発達過程神経細胞—ミクログリアの微小核伝搬>

微小核とは、通常の核本体の近傍に観察される小核で、細胞分裂や細胞移動のエラーによって生じます。私たちは、発生過程において、ダメージを受けた神経細胞が微小核を産生する現象を発見しました。興味深いことに、これら微小核は細胞外に放出され、ミクログリアによって取り込まれます。現在、神経細胞微小核がミクログリアの形質転換に関与するか、遺伝子組換えマウス、初代培養細胞などを用いて解析を進めています。異種細胞間の微小核伝搬という全く新しい現象を介して、神経細胞 - ミクログリアの情報伝搬の新規メカニズムを提唱していきたいと考えています。



<自閉症責任遺伝子の異常と神経炎症の関連性>

自閉症とは、社会的コミュニケーションに異常をきたす脳機能障害で、遺伝的要因によって症状が現れると考えられています。これまでに私たちは、自閉症責任遺伝子 USP15 機能欠損が、RNA 代謝に異常をきたし、小胞体ストレスを誘導すること、また USP15 の異常によって、Hevin のスプライシング変異体が産生され、神経炎症が亢進することを見出しています。Hevin はアストロサイトから分泌される ECM 構成タンパク質で、神経細胞でも発現しています。USP15 同様、Hevin も自閉症の責任遺伝子であることから、USP15-Hevin 経路の破綻が自閉症につながるのではないかと考えています。現在、Hevin とミクログリアの関連性に注目しながら研究を進めています。



<発達過程における体温制御のメカニズム>

哺乳動物は脳内の視床下部と呼ばれる領域で体温の調節が行われています。私たちは、神経系特異的オートファジー欠損マウスでは、体温の恒常性維持ができなくなることを、また低温応答性タンパク質 RBM3 が視床下部の弓状核 (ARC) で発現上昇することを見出しています。興味深いことに、神経細胞の RBM3 は、アストロサイト分泌因子によっても発現が上昇することを発見しています。現在、RBM3 の発現誘導因子を探索すると同時に、RBM3 KO マウスを用いて体温制御との関係を解析しています。私たちは、中枢神経系による体温制御は、神経細胞のみならず、グリア細胞とも連動しながら調節しているのではないかと考えています。

上記プロジェクト以外にも、新しいイメージングツールの開発や神経炎症を調節する創薬研究などにも挑戦しています。神経細胞 - グリア細胞コミュニケーションの解析を通して、脳神経疾患の発症メカニズム解明にもつなげていきたいと考えています。興味があるのでもう少し詳しく話を聞いてみたい、という方がいましたら、気軽にご連絡下さい。

連絡先 tsuruta.fuminori.fn@u.tsukuba.ac.jp
https://ftsuruta.wixsite.com/fuminori-tsuruta