

Article

IL-4 shapes microglia-dependent pruning of the cerebellum during postnatal development

IL-4は生後発達においてミクログリア依存的な小脳刈り込みを形成(制御)する(Guedes, et al. 2023.11.1 Neuron)

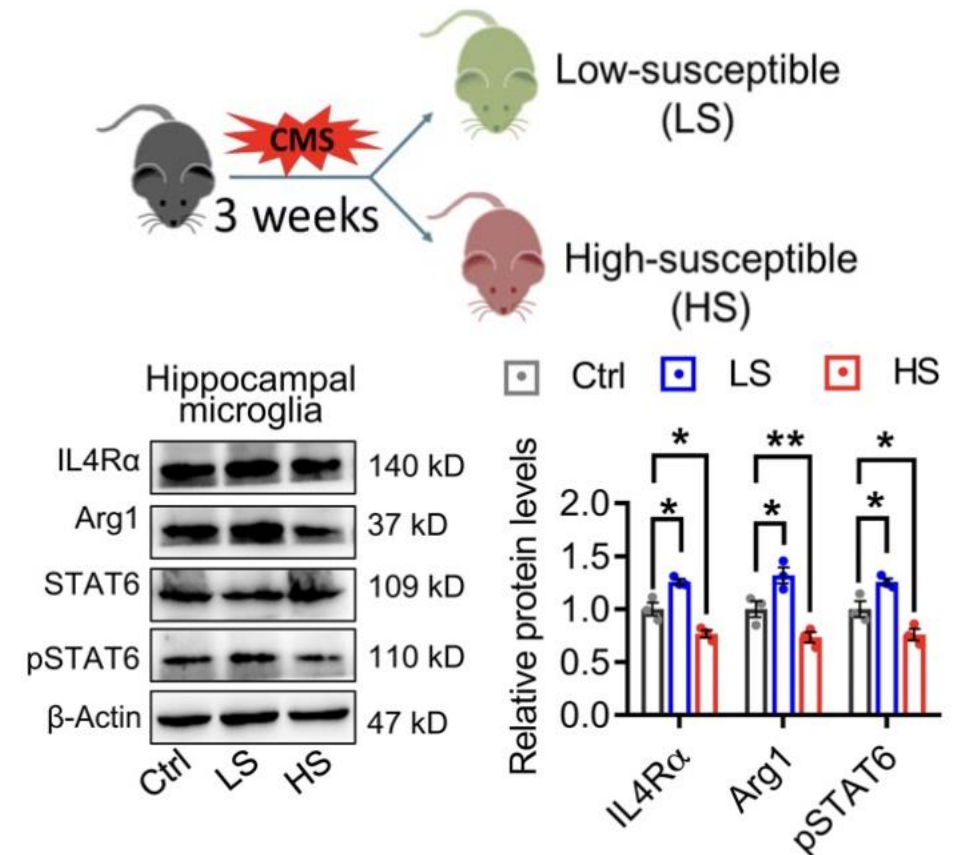
2024/10/21 日向寺光洋

Background

■IL-4駆動型ミクログリアについて

◎IL-4とは: **Th2細胞**が産生する2型サイトカイン

- 脳でのIL-4(インターロイキン4)レベルの増加は、うつ病様表現型を緩和させる(Wachholz et al.2017)
- 慢性軽度ストレス(CMS)に対して抵抗性のあるマウス(LS)では海馬ミクログリアのIL-4R α の下流シグナル(**STAT6**など)が活性化している
- 一方、CMS高感受性マウス(HS)では海馬ミクログリアのIL4R α 下流シグナルが低下。また海馬組織中の炎症マーカー(IFN γ , iNOS)の発現が上昇



IL4-driven microglia modulate stress resilience through BDNF-dependent neurogenesis(Zhang et al. 2021 Sci Adv.)
より引用

Background

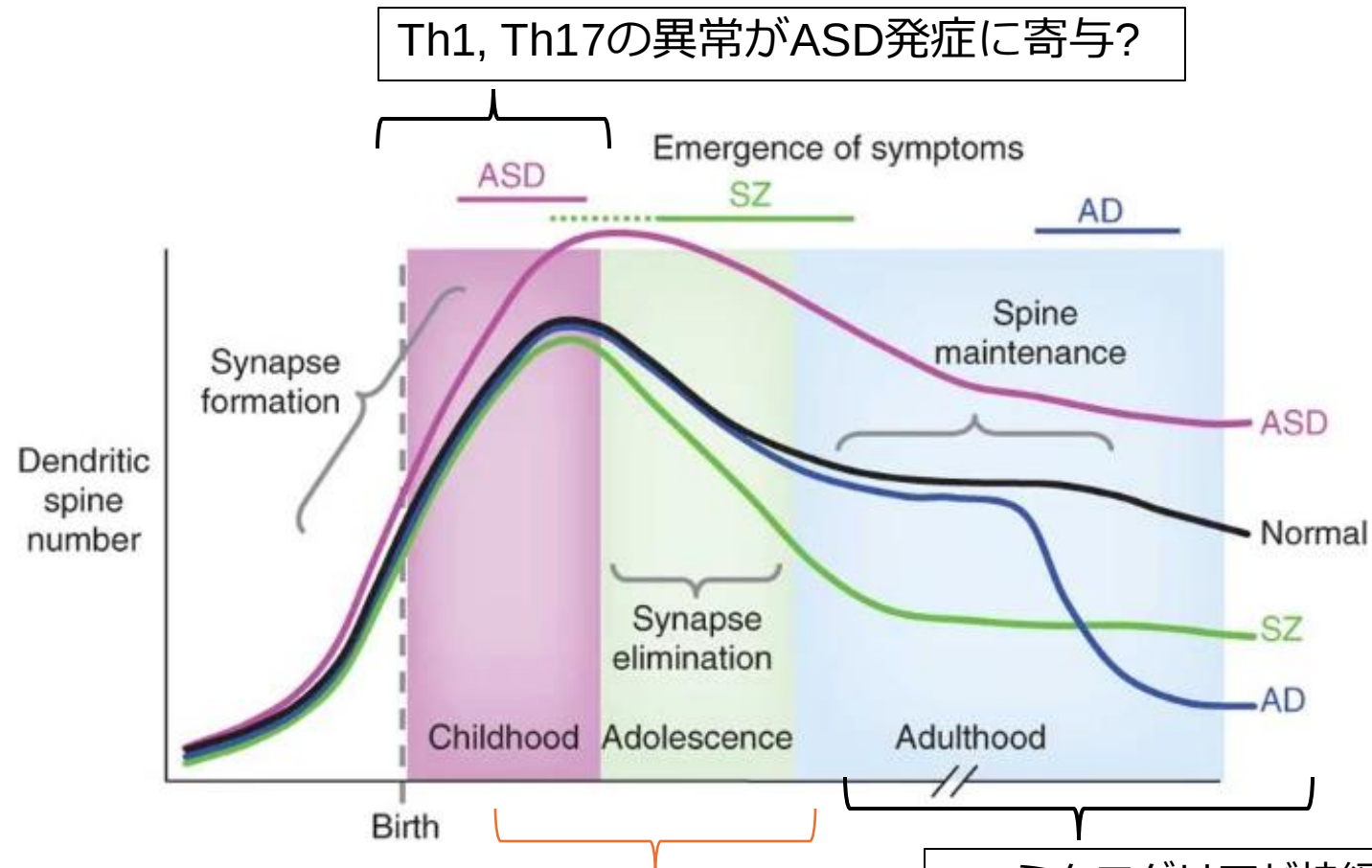
■ サイトカインが脳に及ぼす負の側面

- 本来、神経免疫の重要なエフェクター分子であるサイトカインは、自閉症や統合失調症などの文脈で語られることが多い(e.g. Th1→IFN- γ , Th17→IL-17)
- ミクログリアは様々なサイトカインを受容し、かつ、神経回路の刈り込みや神経保護など様々な機能を実行する。(これらの不全がASDや統合失調症と関連)
- IL-4の放出は、アトピーや喘息、皮膚炎などによるTh2細胞の機能亢進と関連している(Koyasu, Moro, 2011)
- アレルギー患者がADHDと診断されるリスクは最大で**50%**もある※1

⇒ 発達期ミクログリアに関する研究はTh1やTh17との関連を見るものが多く、Th2/IL-4シグナルの増強がミクログリアを介して発達に及ぼす影響はあまり調べられていない

※1: Stoodley 2016. Durston, et al. 2011. Mulder et al. 2008. Lantieri et al. 2010. Curtin et al. 2018

Background



発達期の異常なIL-4暴露ミクログリアがどのように疾患と関連するのかが不明

IL-4ミクログリアが神経新生・神経保護を介し精神疾患発症を抑制?

Abstract

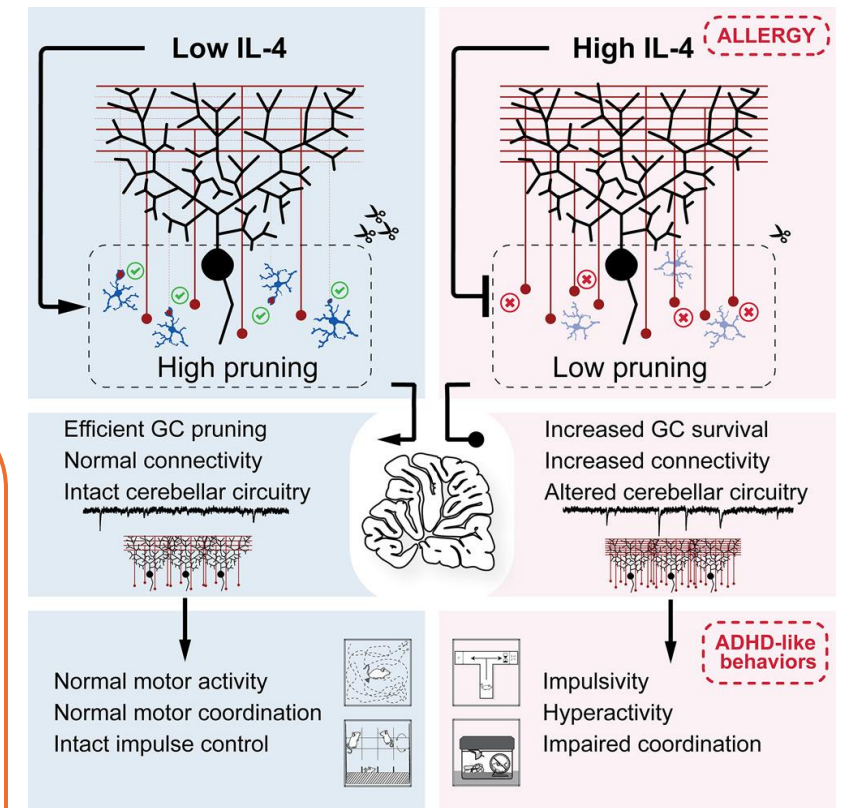
■ 発達期における高濃度のIL-4暴露は小脳シナプス刈り込みの異常をもたらす

- 筆者らは、IL-4が発達期におけるシナプス刈り込みの抑制因子として働くことで、未熟回路から成熟回路に切り替わるのではないかと仮定した。
- また、小脳がADHDに関連する脳領域であり、生後早期に劇的なモデリングを受けることを踏まえ、発達期における小脳ミクログリアに着目した。

⇒

- 小脳成熟過程において、ミクログリアの神経細胞物質の取り込みがIL-4濃度と逆相関することを発見
- 高濃度IL-4暴露により小脳回路の未成熟、更にはマウスのADHD様表現型が確認された
- アレルギー性喘息マウスを用いて検証

⇒ アレルギーとADHD併発の根底となる新たなメカニズムが提供された



Graphical Abstractより

Results

1. 小脳とミクログリアの成熟は生後同時に起こる
2. 小脳のIL-4レベルはミクログリアによる神経細胞由来物質の取り込みと逆相関する
3. IL-4レベルの上昇によって引き起こされる神経回路の変化
4. IL-4投与マウスの行動学的特性
5. 生後早期のアレルギー性喘息はIL-4投与によって誘発される変化を模倣する
6. Th2暴露マウスにおけるミクログリアIL-4受容体シグナルの遮断