

ジャーナルクラブ

2025/7/14

中村賢佑

Immunity

Excitatory-neuron-derived interleukin-34 supports cortical developmental microglia function

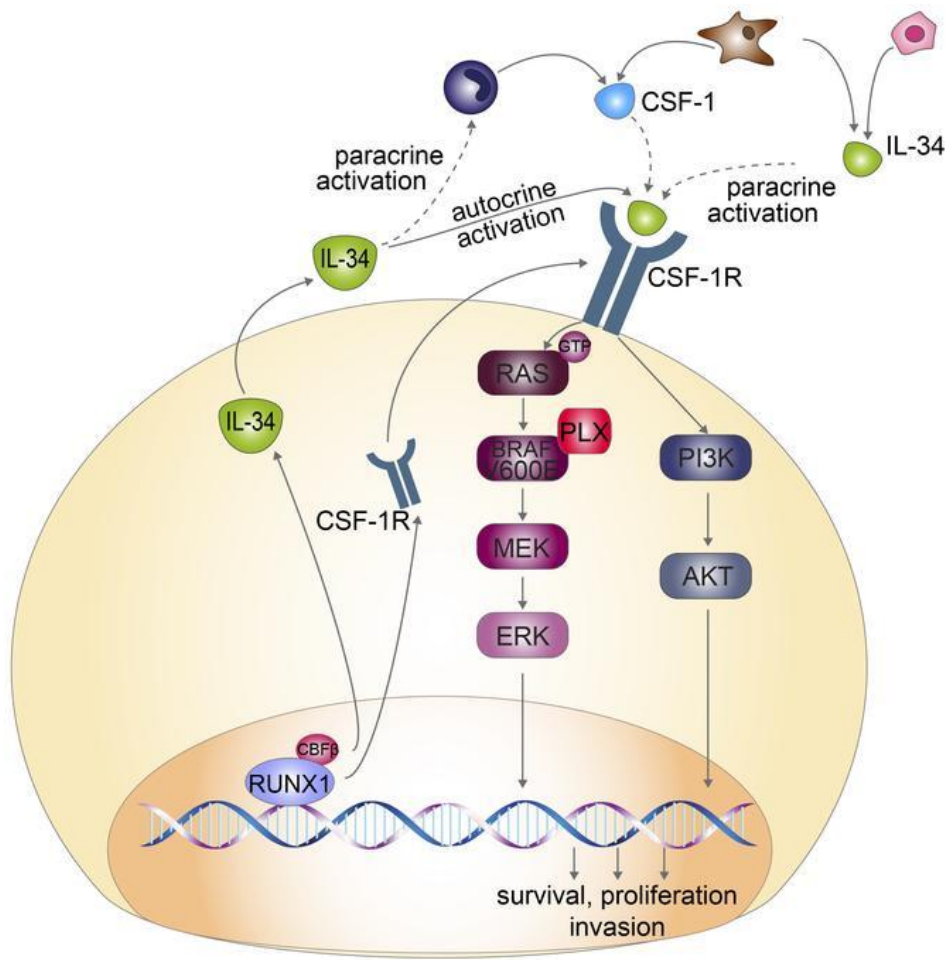
興奮性ニューロン由来のIL-34は皮質発達におけるミクログリアの機能を制御する

[Benjamin A Devlin](#), [Staci D Bilbo](#) et al.

Department of Psychology and Neuroscience, Duke University



Intro: CSF-1とIL-34



コロニー刺激因子 (CSF-1)

マクロファージ（ミクログリア）の産生、分化、機能を制御する。

→ **CSF-1受容体 (CSF1R)** に結合する。

神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症 (HDLS)

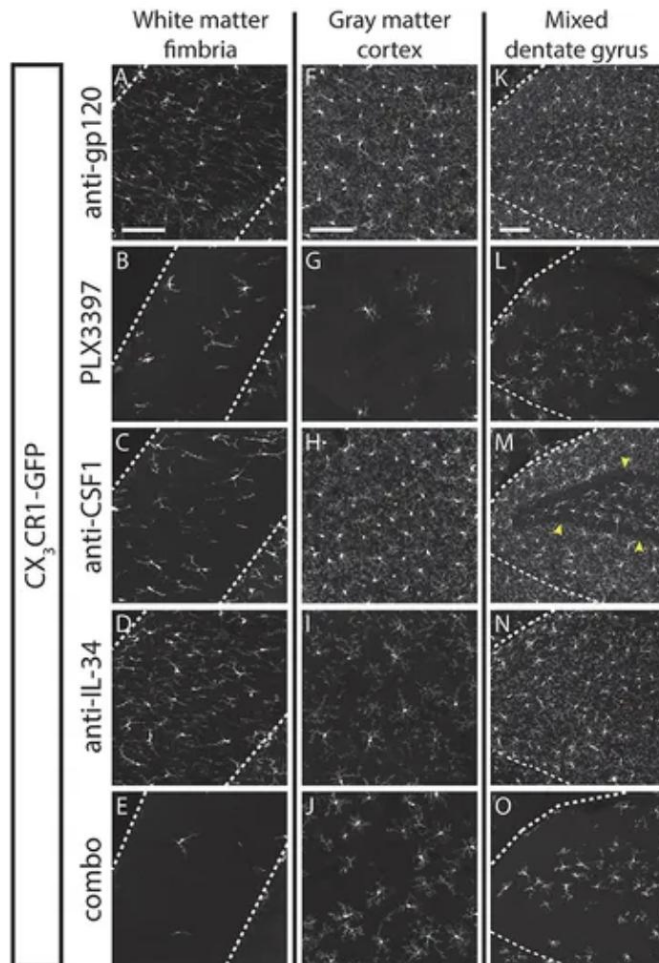
40歳～50歳台で発症。

認知機能障害、うつ、性格変化、歩行障害、失語などを呈する。

IL-34もCSF1Rのリガンドであり、マクロファージを制御する。

Intro: CSF-1とIL-34の発現

CSF1R Ligands IL-34 and CSF1 Are Differentially Required for Microglia Development and Maintenance in White and Gray Matter Brain Regions



- CSF-1

胎生期～出生直後のすべての脳領域、成体の**小脳**と**脳幹**で強く発現する。

生後初期はミクログリア、成体ではオリゴデンドロサイトとアストロサイトに発現する。

- IL-34

胎児期はCSF-1優位だが、成体では**大脳皮質**と**海馬**で優位に発現する。

ニューロンに発現する。

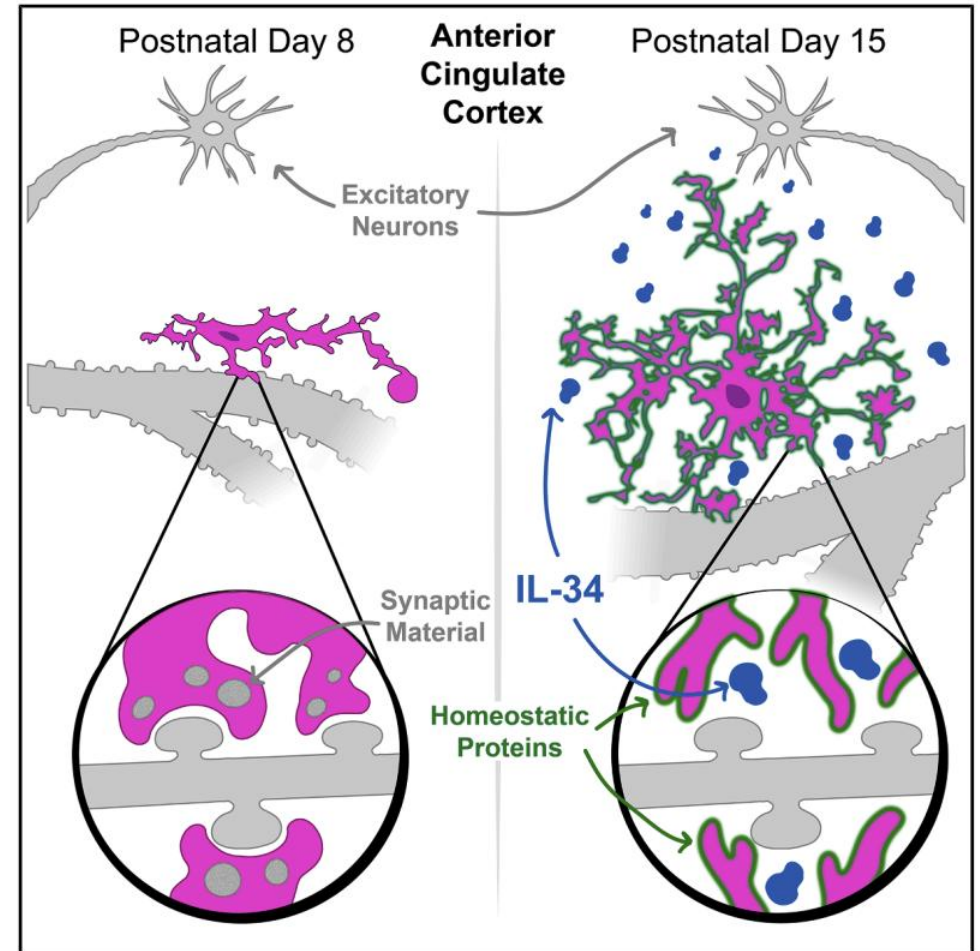
Intro: CSF-1とIL-34の機能的差異

- CSF-1とIL-34は異なるタイミング、領域、細胞で発現する。
- 2つのミクログリアへの作用の違いは明らかでない。



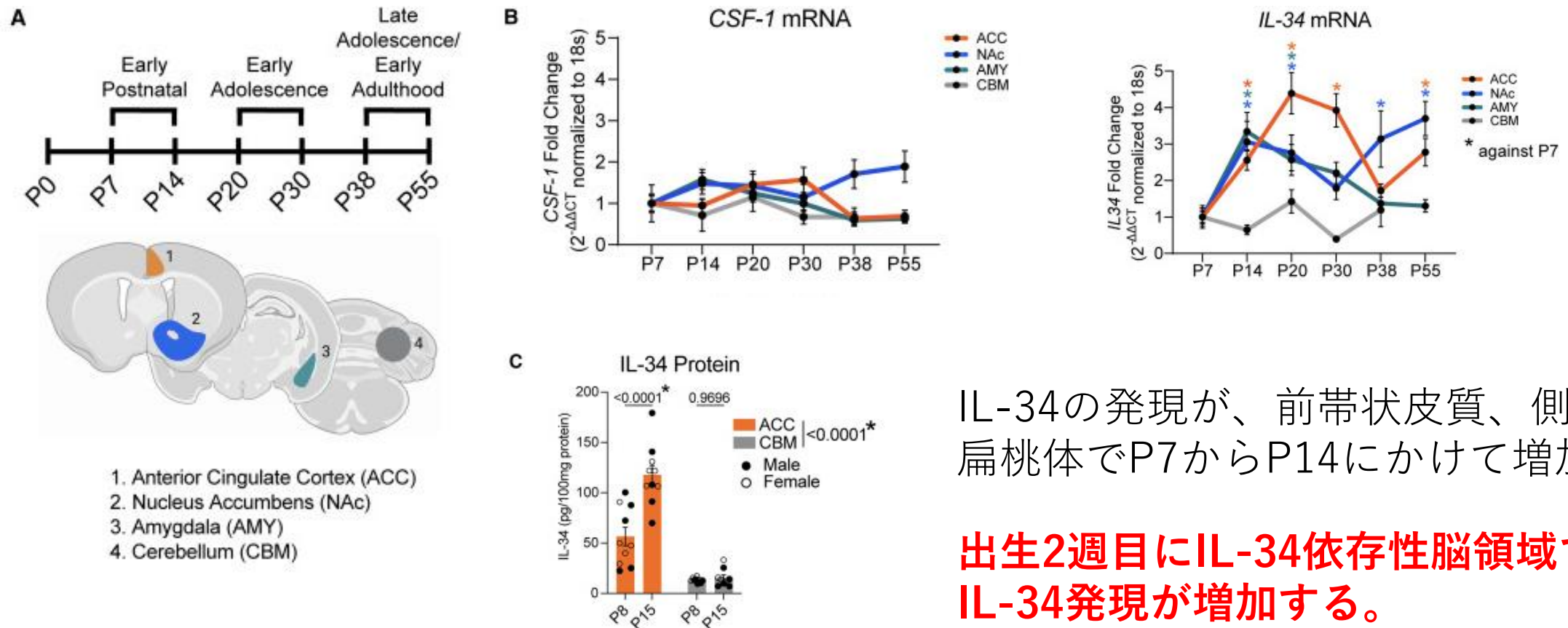
- (1)いつ前脳ミクログリアはIL-34に依存するようになるのか？
- (2)どの種類のニューロンがどのようにIL-34を発現するのか？
- (3)IL-34は皮質発達においてミクログリアにどのような影響を与えるのか？

Graphical abstract



Result1: 発達期のCSF-1/IL-34の発現

- 発達段階ごとに脳の各領域のCSF-1とIL-34を測定した。

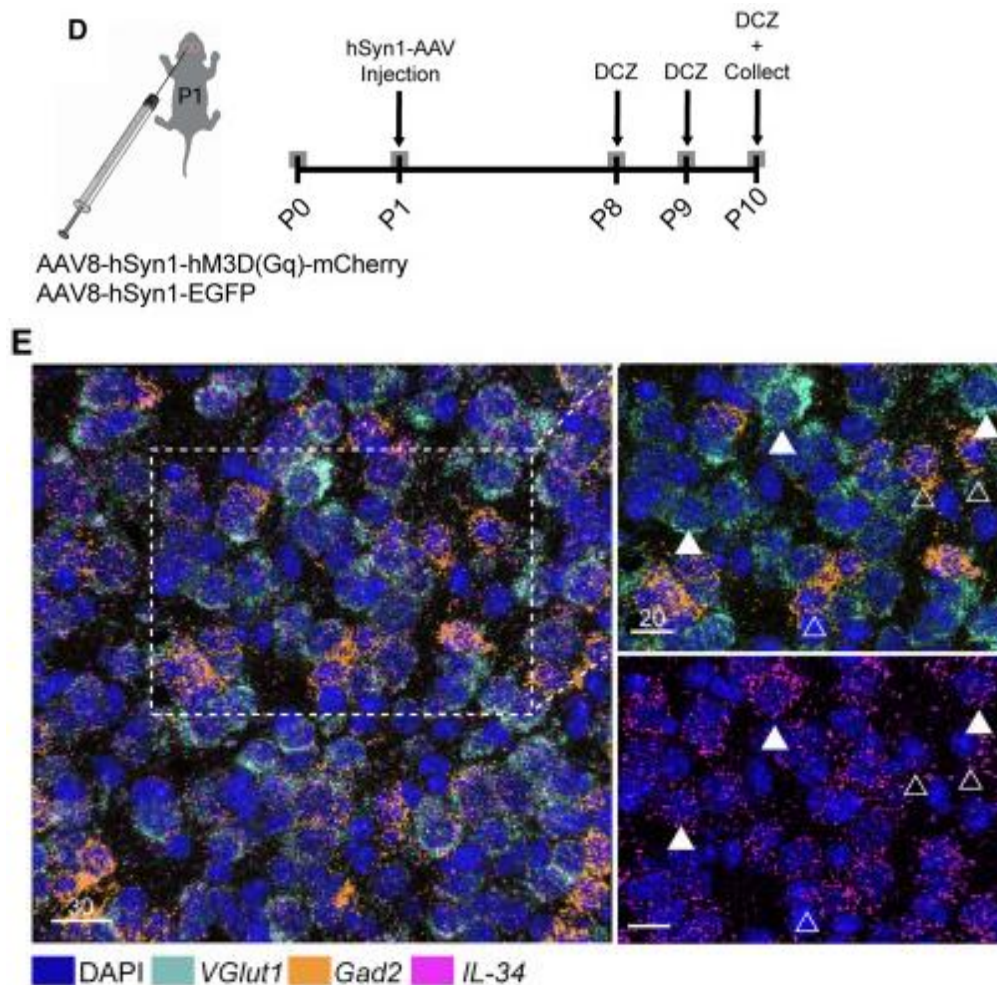


IL-34の発現が、前帯状皮質、側坐核、扁桃体でP7からP14にかけて増加した。

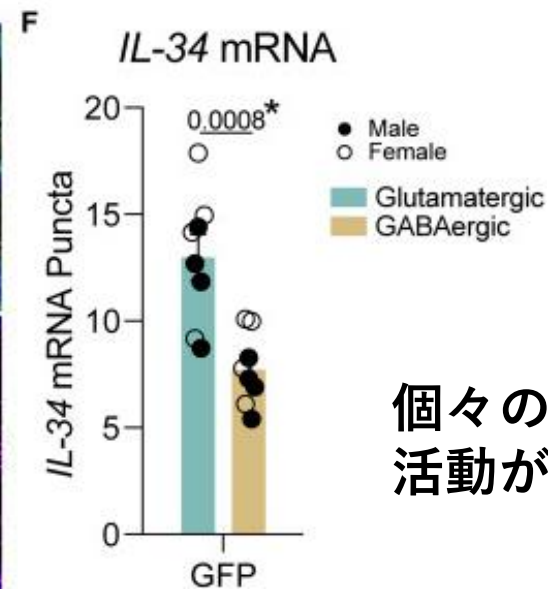
出生2週目にIL-34依存性脳領域でのIL-34発現が増加する。

Result1: CSF-1/IL-34発現の神経細胞サブタイプ

- DREADD法により、ニューロンを活性化し、RNAScopeで定量した。



神経回路全体ではIL-34mRNAの量は変化しない。
Fos+ニューロン、Gad-ニューロンでIL-34の発現が高い。

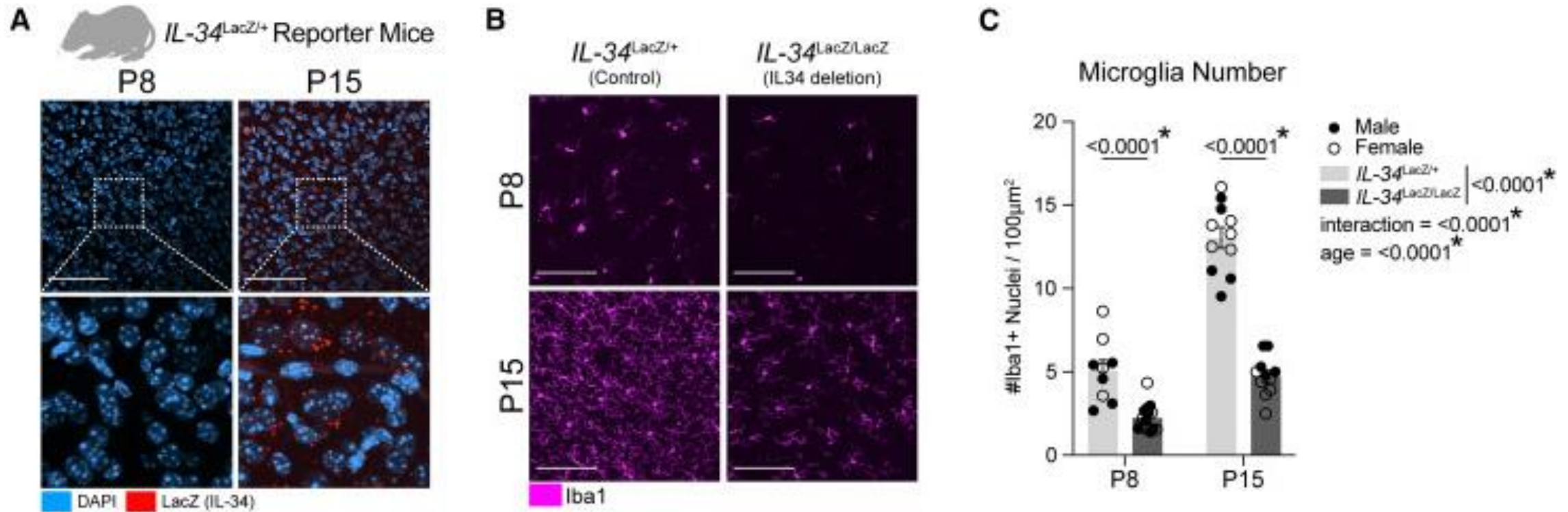


追加実験。興奮性ニューロンでIL-34が高発現する。

個々のニューロンレベルでは、神経活動がIL-34を増加させる。

Result2: IL-34の恒常的欠失の影響

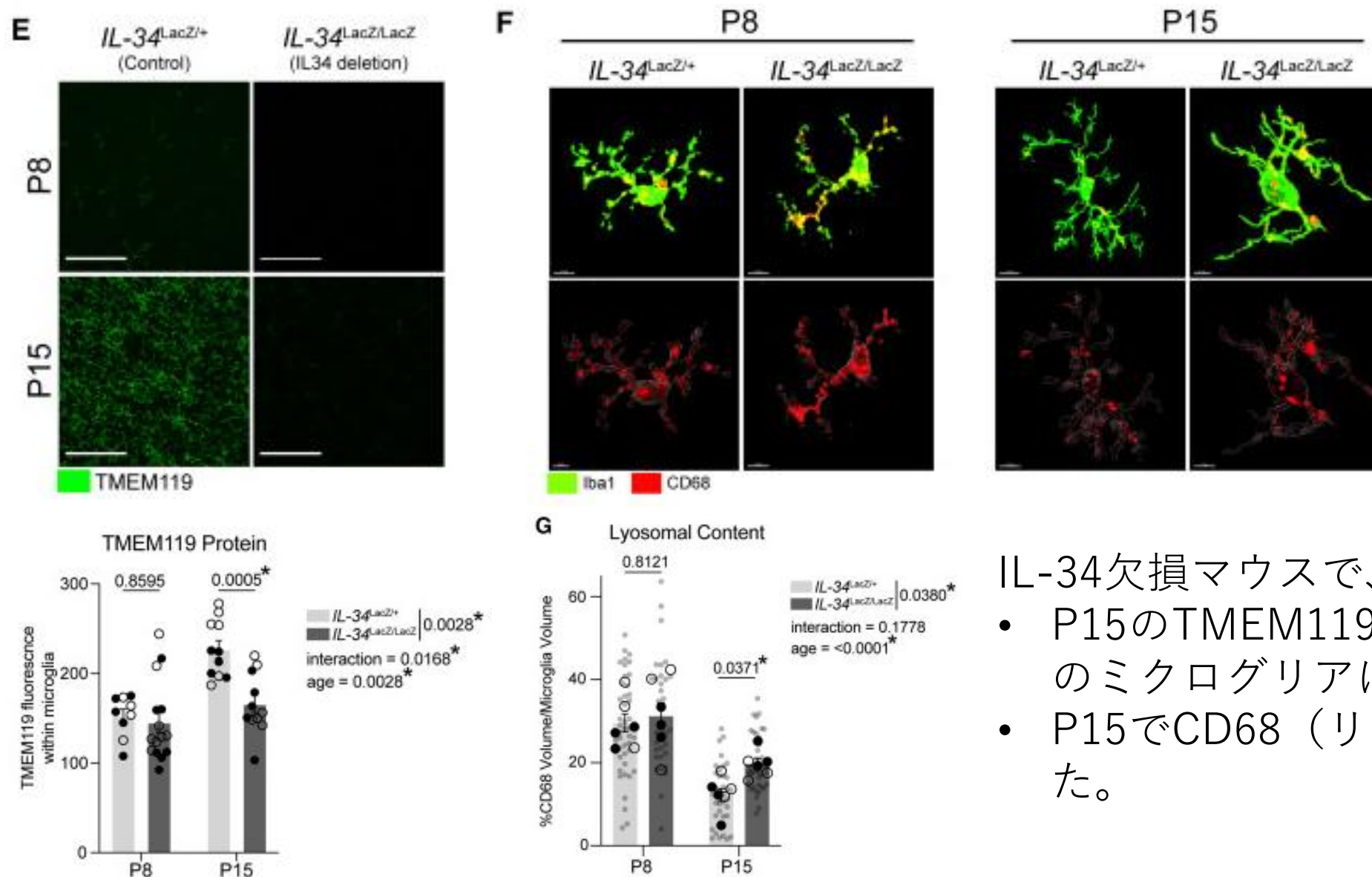
- 生後2週目のIL-34の増加がミクログリアに及ぼす影響を調べる。



前帯状皮質において、

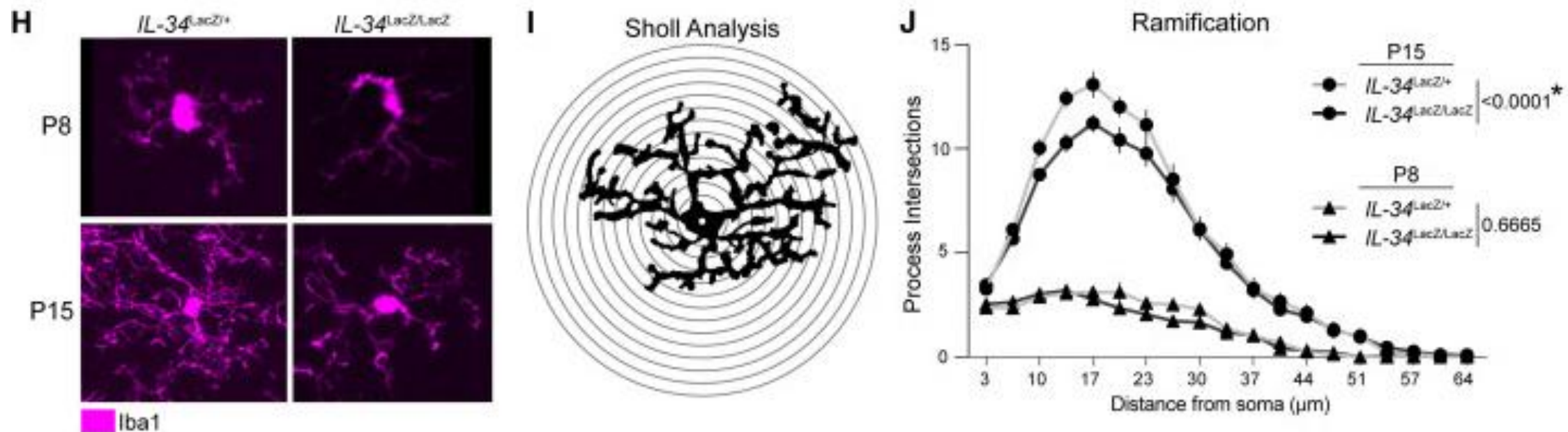
- P8→P15でIL-34(LacZ)の発現増加。
- IL-34欠損によりP8、P15でミクログリアが減少。

Result2: IL-34の恒常的欠失の影響



- IL-34欠損マウスで、
- P15のTMEM119（成熟した定常状態のミクログリアに発現）が減少した。
 - P15でCD68（リソソーム）が増加した。

Result2: IL-34の恒常的欠失の影響



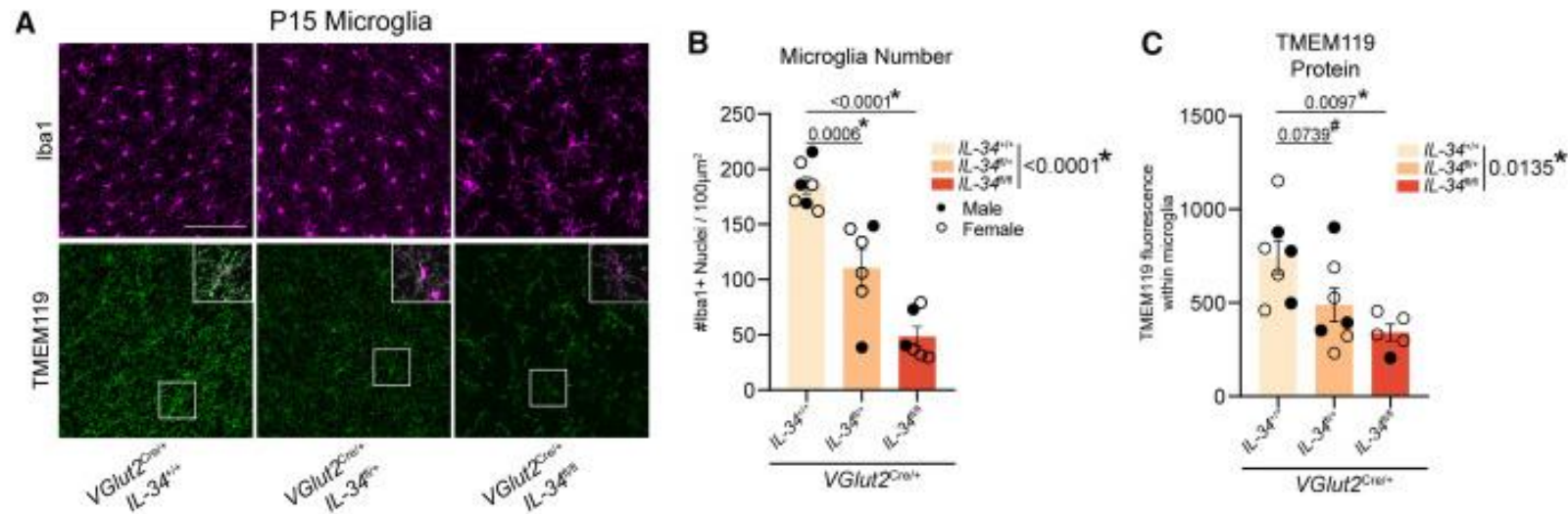
Sholl分析。P15でミクログリアの突起の複雑さが低下している。

➤ IL-34はミクログリアの生存だけでなく増殖、成熟、貪食、分岐といった発達に関わる機能を有している。

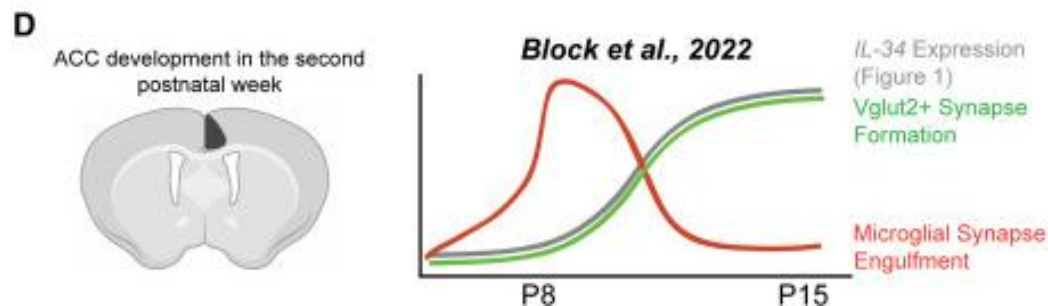
Result3: IL-34の興奮ニューロン特異的欠失の影響

興奮性ニューロン由来IL-34とミクログリア変化の関係を解明する。

VGlut2^{Cre} ; *IL-34^{fl/fl}* マウス：主に興奮性視床ニューロンからのIL-34放出を阻害する。

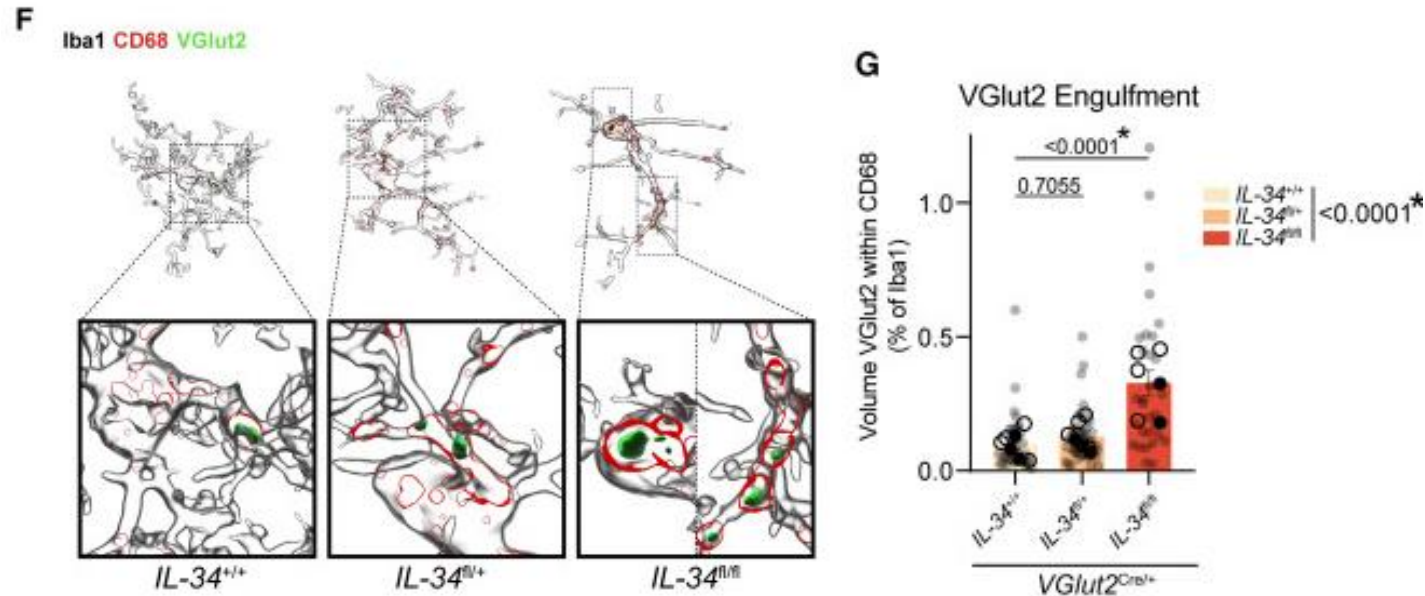


IL-34欠損マウスと同様に、ミクログリア数とTMEM119が減少した。



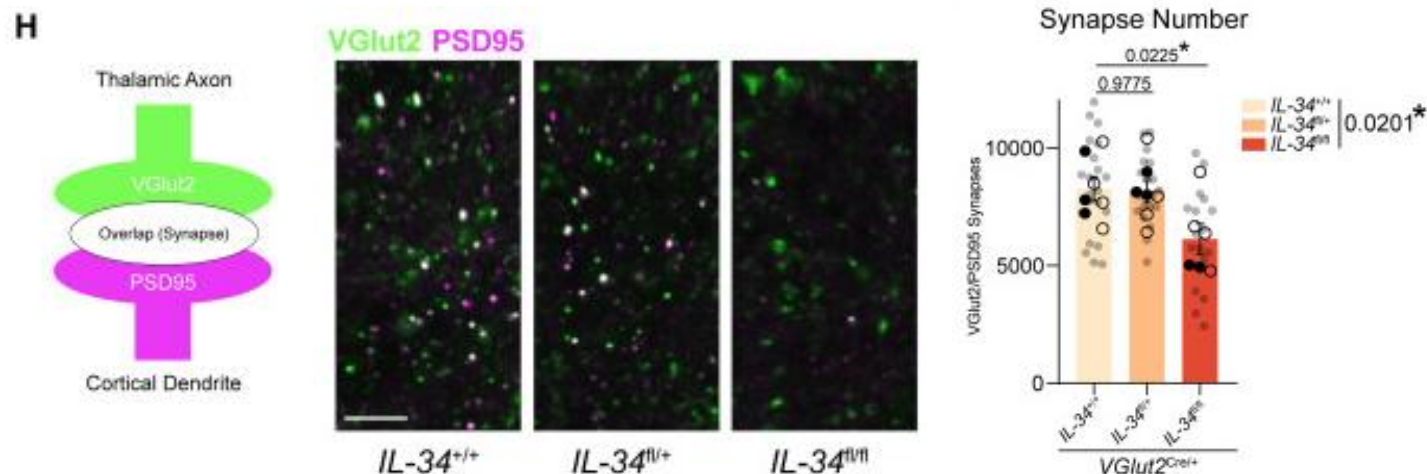
P8の前帯状皮質ミクログリアは（シナプス）貪食能が高く、P10までに停止する。
→IL-34が“ブレーキ”として作用する？

Result3: IL-34の興奮ニューロン特異的欠失の影響



ミクログリアをIMARISで再構築し、リソソーム内のVGlut2を定量。

IL-34^{fl/fl}マウスで興奮性シナプス前物質の取り込みが増加した。



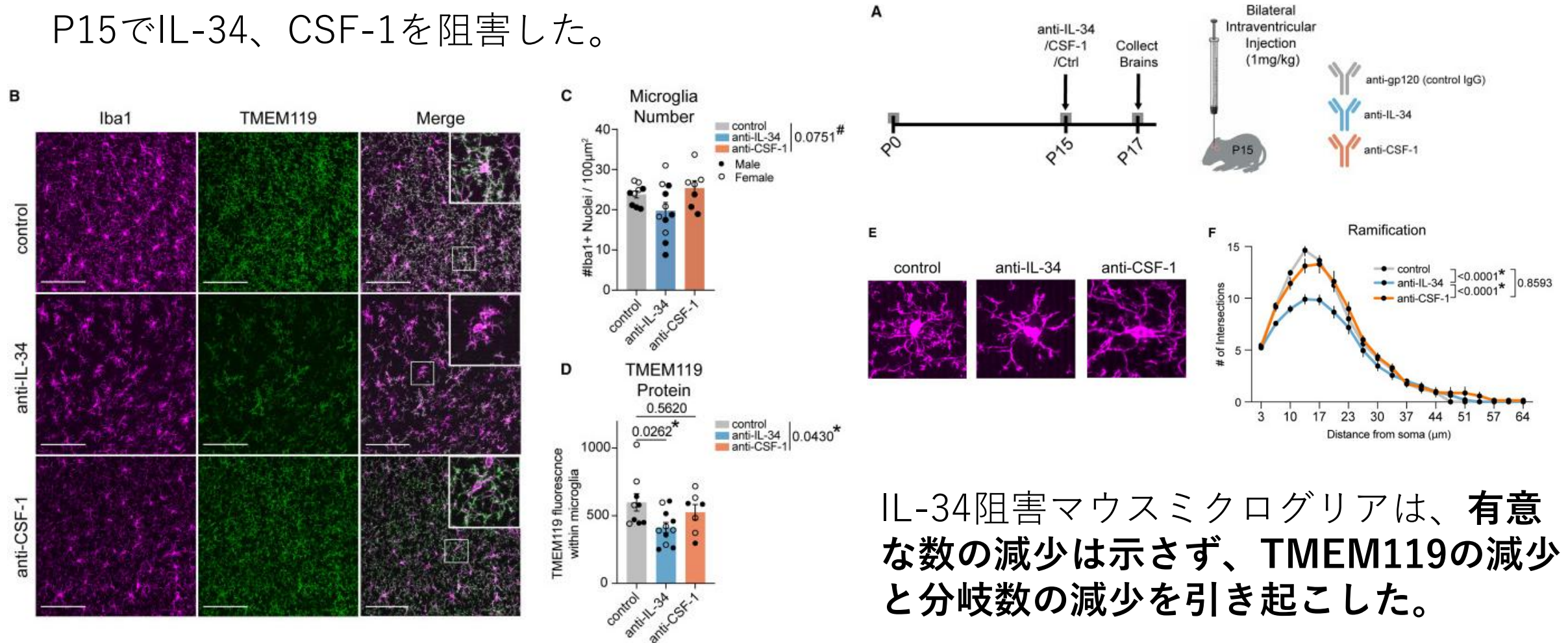
VGlut2/PSD95 (興奮性) シナプスが減少した。

➤ 興奮性ニューロン由来のIL-34がミクログリアによるシナプス取り込みを阻害する。

Result4: IL-34のP15急性阻害の影響（活性化状態）

IL-34欠失によるミクログリアの減少が残存ミクログリアの貪食活性を高めている？

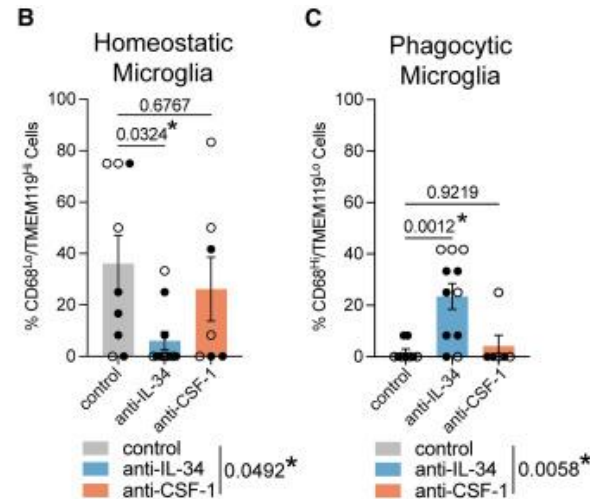
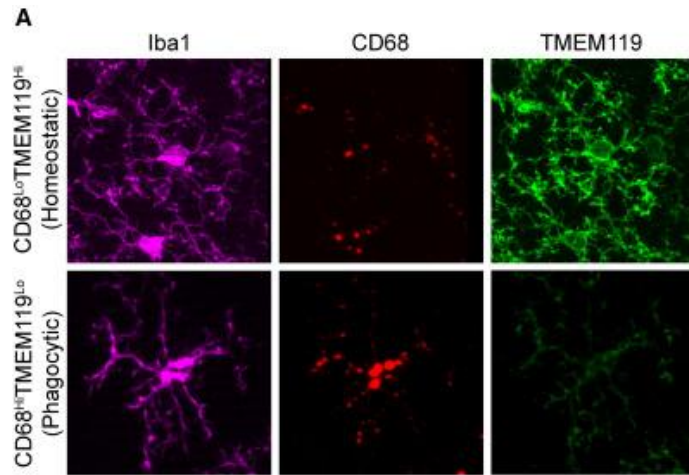
P15でIL-34、CSF-1を阻害した。



IL-34阻害マウスミクログリアは、有意な数の減少は示さず、TMEM119の減少と分岐数の減少を引き起こした。

Result5: IL-34のP15急性阻害の影響（貪食活性）

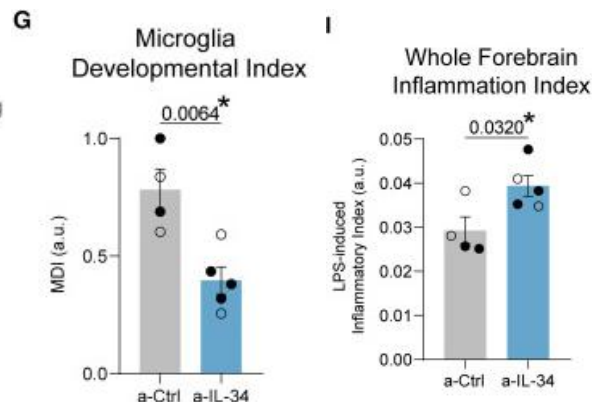
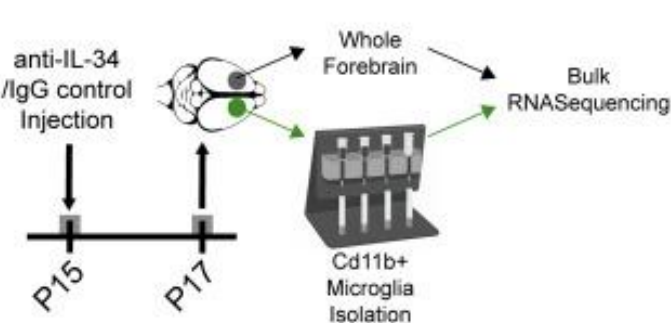
TMEM119の減少と、貪食活性の増加と相関するか？



CD68とTMEM119の発現を蛍光強度に基づきLo、Mid、Hiに分類した。

IL-34阻害マウスでは
CD68^{Lo} TMEM119^{Hi}ミクログリアは少
CD68^{Hi} TMEM119^{Lo}ミクログリアは多

ミクログリアと前脳の遺伝子発現を解析。



IL-34阻害により、ミクログリアの成熟度が低下、前脳の炎症指数が増加した。

➤ P15のIL-34急性阻害は未熟な貪食性ミクログリアを誘導する。

Result6: IL-34のP15急性阻害の影響 (シナプス)

IL-34阻害ミクログリアは興奮性シナプスの取り込みを増加させるか？

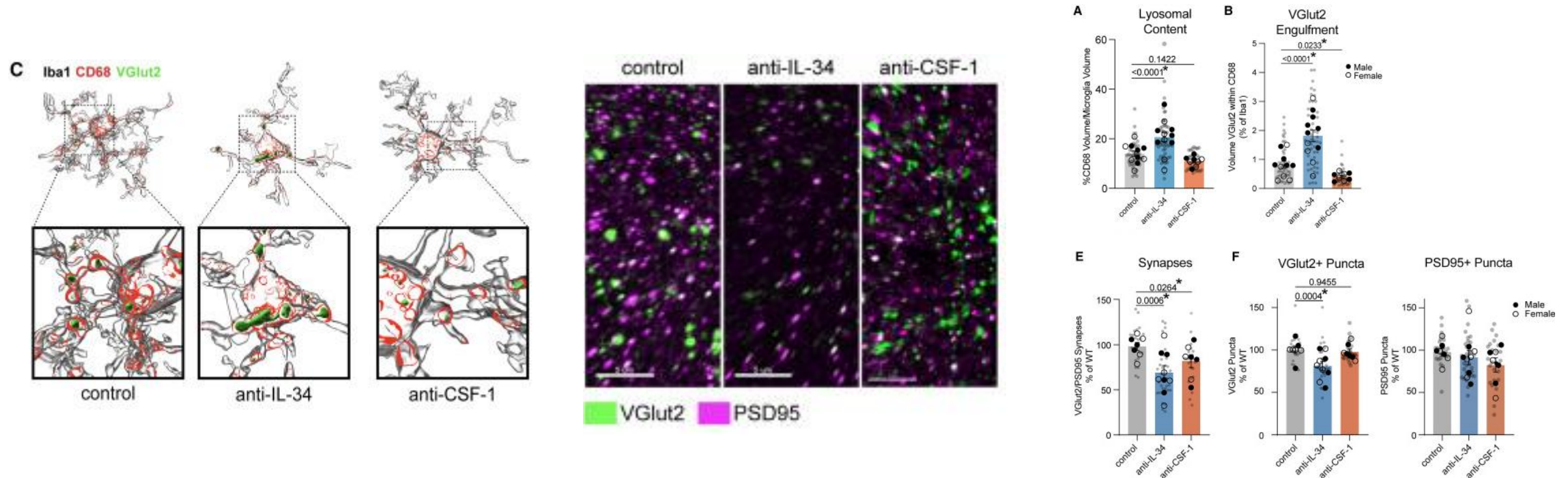


Fig3と同様の実験→IL-34阻害によりVGlut2取り込みが増加、シナプスが減少した。

- IL-34はP15ミクログリアにCSF-1と異なる影響を及ぼす。
- IL-34阻害により不適切な視床皮質シナプス刈り込みが増加し、シナプス喪失が起きる。

Result6: IL-34のP15急性阻害の影響（海馬）

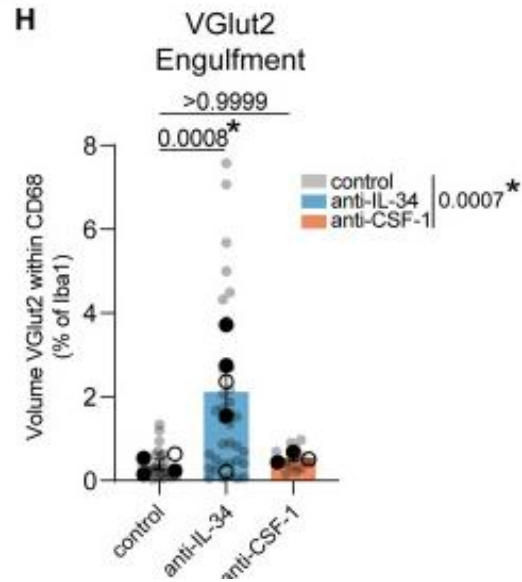
前帯状皮質以外に一般化できるか？

G

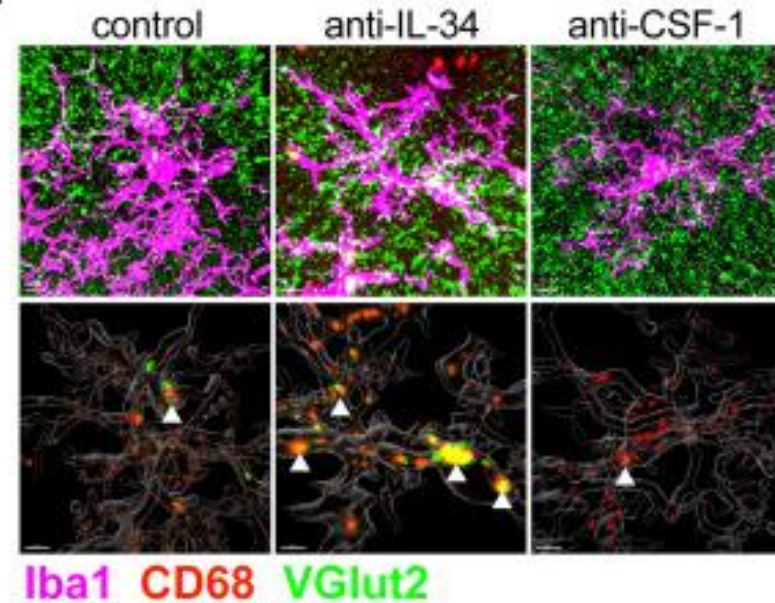
Microglial Analysis in
Hippocampal CA1



H



I



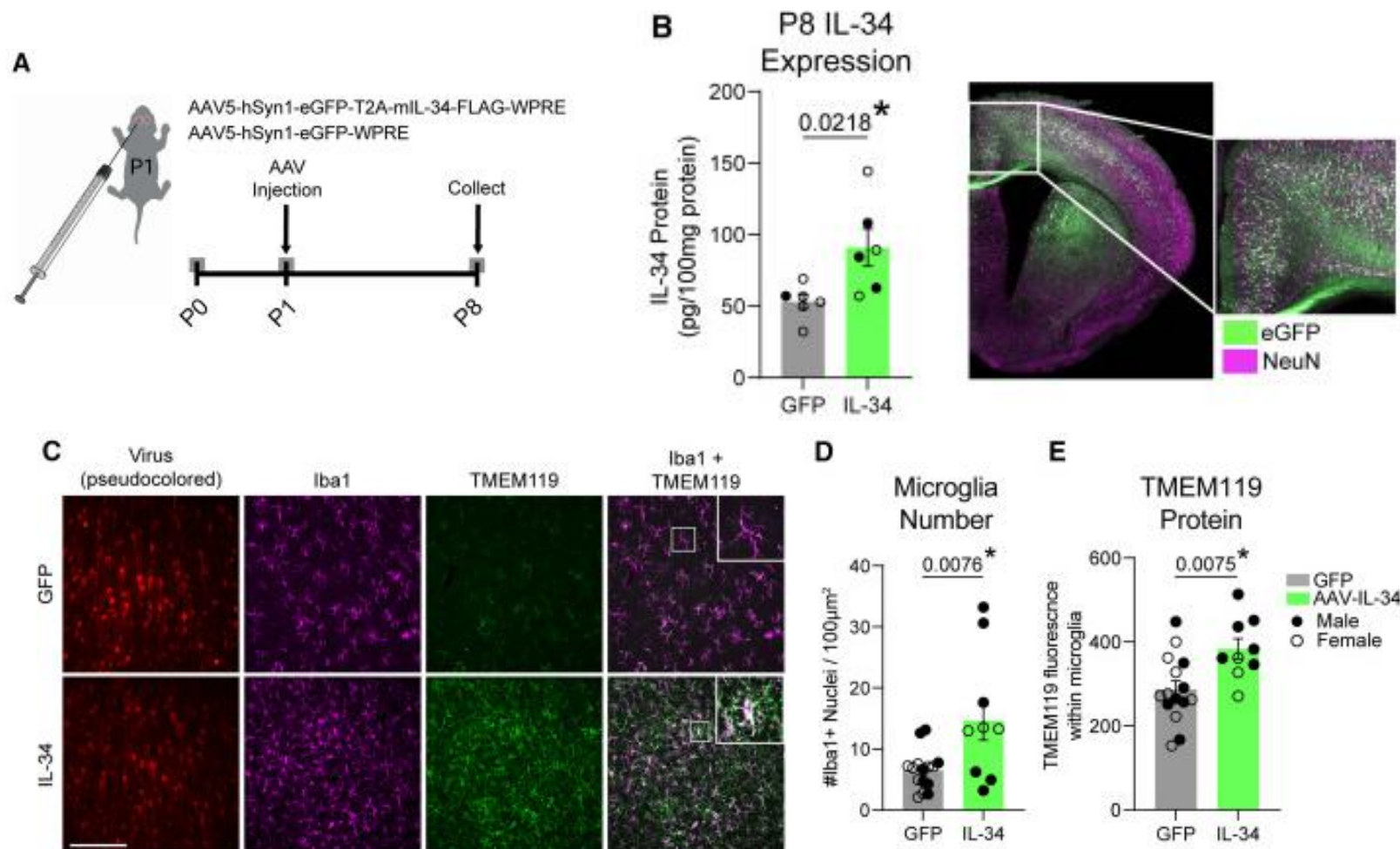
海馬CA1領域で同様の実験。

IL-34阻害により、ミクログリア数変化なし、TMEM119減少、VGlut2シナプス貪食増加が見られた。

Result7: IL-34の過剰発現の影響

IL-34はミクログリアの成熟とシナプス刈り込みを制御するのに十分か？

AAVによりP1でIL-34を過剰発現させた。

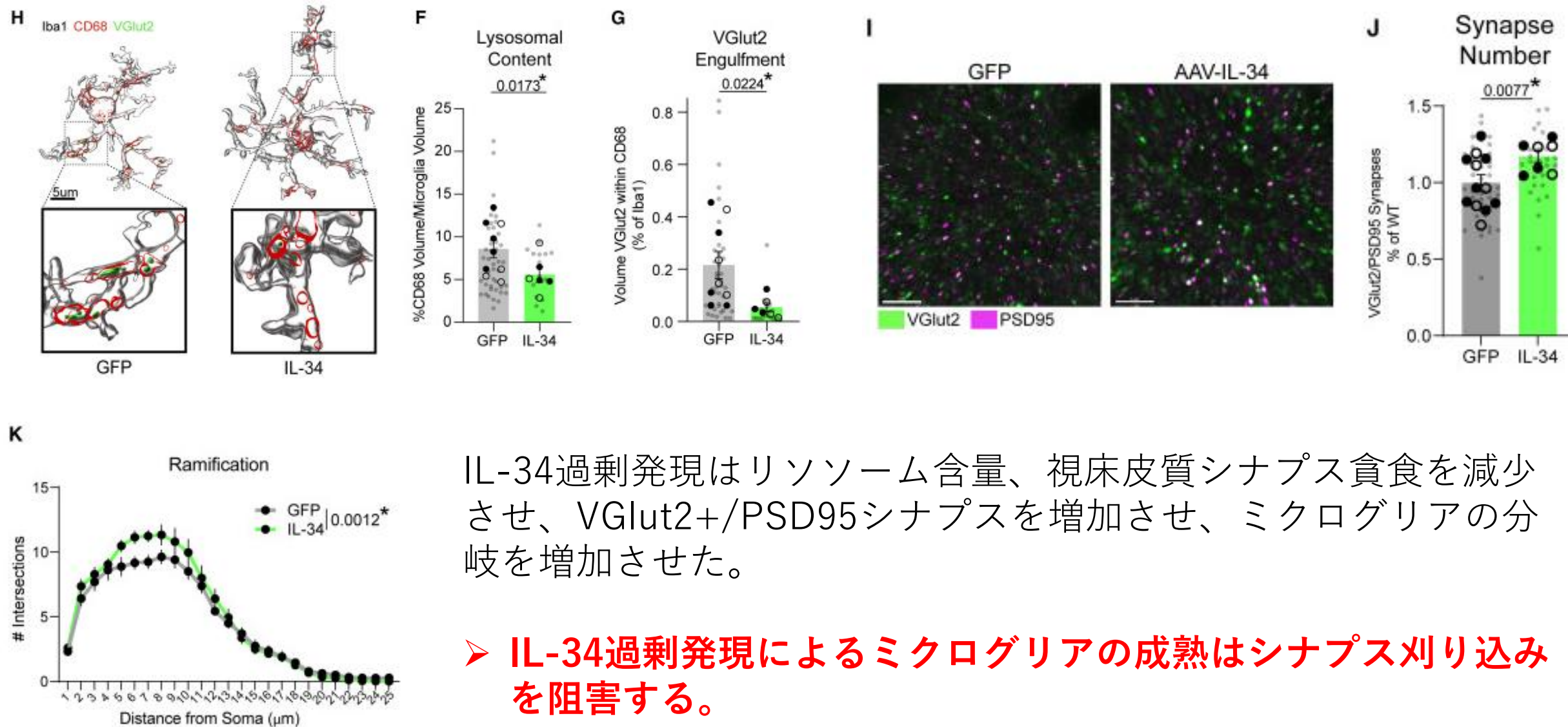


P8でIL-34の発現が増加した。

ミクログリアの数、
TMEM119の発現が増加した。

➤ IL-34の過剰発現はミクログリアの成熟を加速する。

Result7: IL-34の過剰発現の影響

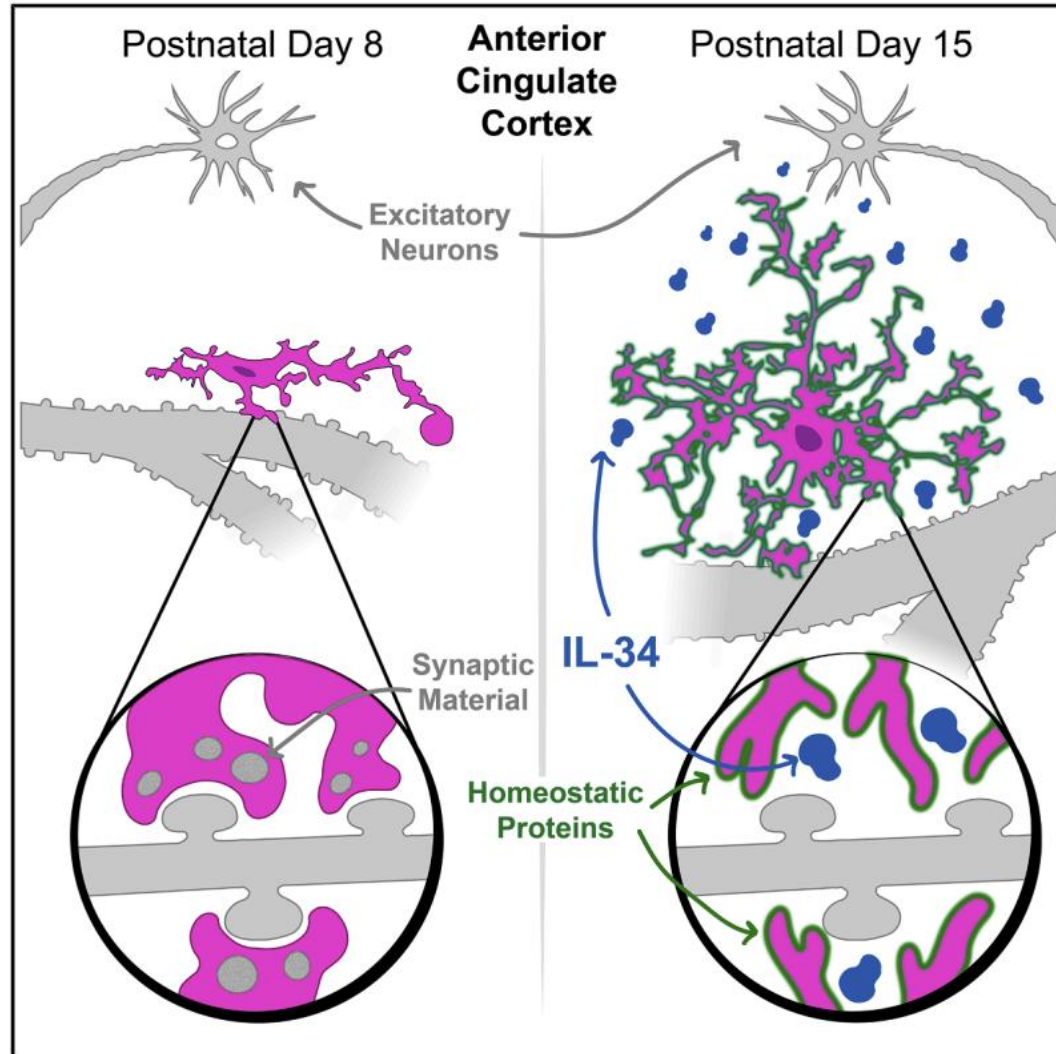


IL-34過剰発現はリソソーム含量、視床皮質シナプス貪食を減少させ、VGlut2+/PSD95シナプスを増加させ、ミクログリアの分岐を増加させた。

➤ IL-34過剰発現によるミクログリアの成熟はシナプス刈り込みを阻害する。

Discussion & Limitations

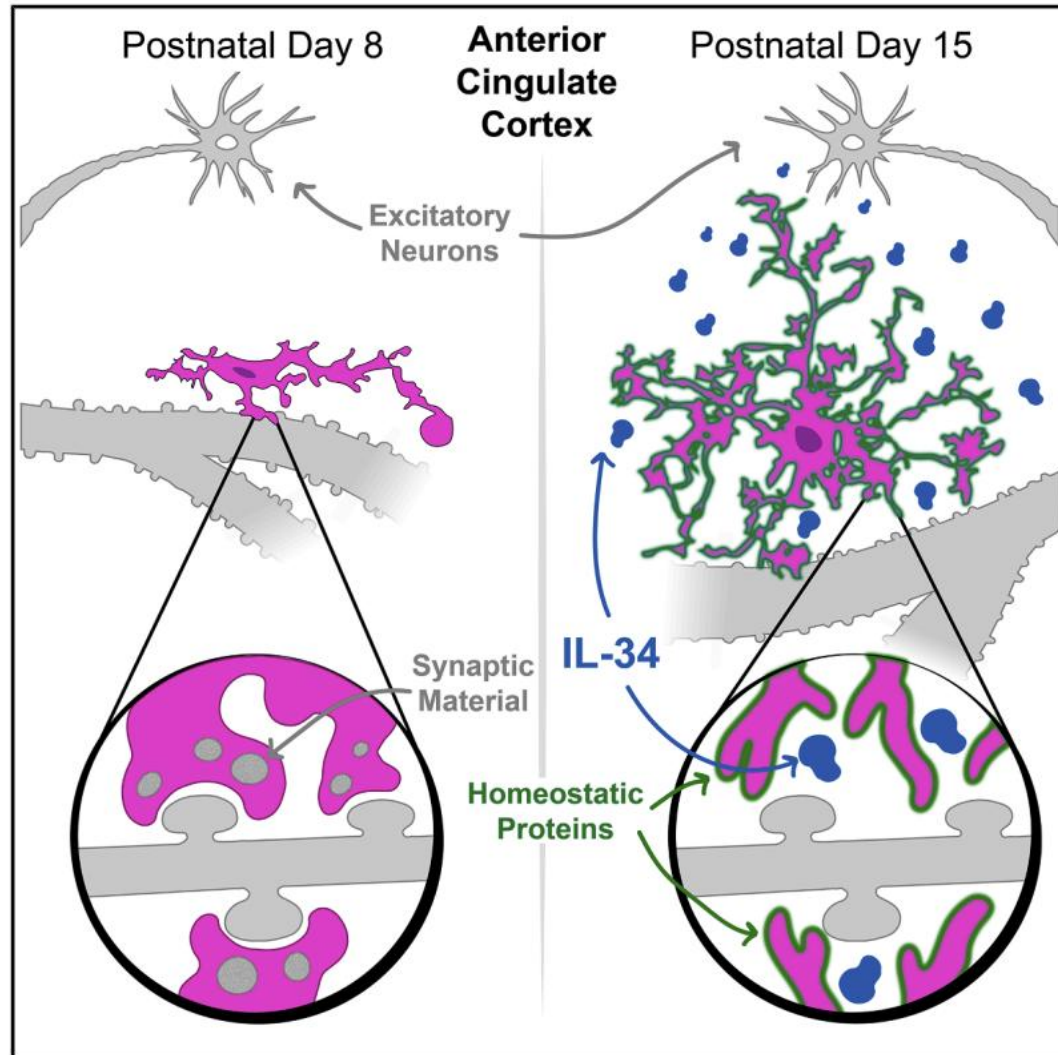
Graphical abstract



- CSF-1rを介してニューロン由来IL-34が、神経発達期のミクログリアを機能的に成熟させる。
- IL-34の発現はFos⁺グルタミン酸作動性ニューロンで高い。IL-34mRNAはシナプスに存在し局所的に翻訳される可能性がある。
- 灰白質ミクログリアはIL-34阻害に、白質・小脳・脳幹ミクログリアはCSF-1阻害に鋭敏に反応する。
- IL-34/CSF-1の機能制御はスペクトラムに沿って存在し、そのバランスによってミクログリアは状態を変えているという仮説をたてた。

Discussion & Limitations

Graphical abstract



- IL-34遺伝子の停止変異はアルツハイマー病リスクを高める。いくつかの神経変性疾患でIL-34/CSF-1バランスの異常が見られる。
- CSF-1阻害マウスではシナプスの取り込みが減少した。CSF-1が未熟な貪食性ミクログリアの維持に関わる可能性がある。
- 研究の限界
- IL-34阻害はミクログリア特異的でなかった。
- IL-34のミクログリア機能の制御機構は依然不明。CSF-1受容体の関与も確かめてはいない。
- IL-34阻害ミクログリアが興奮性シナプスを過剰に刈り込む理由も不明。