

脳のミクログリアの性質を制御するメカニズムを発見

マウスを使った実験で、脳の形成時に神経細胞の核から生じた小さな断片（微小核）が細胞外に放出されることを発見しました。また、この微小核を脳細胞の一種であるミクログリアが取り込むことにより、自身の遺伝子発現パターンを変化させ、細胞の性質を変えていることも分かりました。

ヒトをはじめとした哺乳動物の脳には、神経細胞の他にミクログリアと呼ばれる細胞が存在しています。ミクログリアは中枢神経系における免疫担当細胞として知られていますが、他にも神経発生や神経回路網の構築、さらには脳血管機能の調節など、多彩な機能を持っています。また近年、出生後のミクログリアは均一な細胞ではなく、脳内の周辺環境に依存して異なる遺伝子発現パターンを示す不均一な細胞集団であることも明らかとなってきました。しかし、ミクログリアがどのようなメカニズムで新しい機能を獲得し、性質を変化させていくか、詳細なメカニズムは解明されていませんでした。

本研究では、胎生期のマウスの脳を詳細に観察しました。その結果、神経細胞が所定の位置まで移動し、脳を構築していく過程で「微小核」と呼ばれる小さな核断片が産生され、細胞外に放出されることを発見しました。また、神経細胞の周辺に存在しているミクログリアがその微小核を取り込み、DNAウイルスに感染した際に活性化するシステムを利用して、細胞の形態を変化させることを見いだしました。さらには、微小核の取り込みによってミクログリアの遺伝子発現が変化し、細胞間の隙間を満たす物質（細胞外マトリックス）の産生に関する遺伝子などの発現が増えることも発見しました。これらの結果は、神経細胞外に放出された微小核が、ミクログリアの性質を変容させる新しいメディエーター（仲介役）として機能することを示しています。

新生仔期のミクログリアは、成体期に比べて不均一性が特に高く、脳血管や脳を包み込む髄膜の機能制御にも関わると考えられています。本研究成果をさらに検証することで、髄膜や血管など脳の境界領域の構造や機能の理解につながる事が期待されます。

研究代表者

筑波大学生命環境系

鶴田 文憲 助教

研究の背景

ヒトの脳には、1000 億個前後の神経細胞と、その 5 倍から 10 倍にも及ぶグリア細胞が存在すると見積もられています。グリア細胞はアストロサイト、オリゴデンドロサイト、ミクログリアに大別されます。アストロサイトとオリゴデンドロサイトは神経幹細胞由来ですが、ミクログリアはそれらとは起源が異なります。胎生期に、卵黄嚢^{注1)}由来の細胞が脳となる領域に侵入し、その後、さまざまな機能を獲得しながら多彩なミクログリア集団へと分化増殖していくことが明らかになっています。しかし、出生後のミクログリアの性質がどのようなメカニズムで変容していくか、詳細な分子メカニズムは解明されていませんでした。

研究内容と成果

本研究ではまず、胎生後期から新生仔期のマウス脳にミクログリアの性質を変容させる因子が存在しないか詳細に観察しました。その結果、微小核^{注2)}と呼ばれる小さな核断片が脳の表層に多く存在することを見いだしました。そこで、微小核形成のメカニズムを解析したところ、神経細胞が辺縁帯^{注3)}直下の細胞が密な領域を通過する物理的ストレスによって核が歪み、微小核が産生されることを見いだしました。これらから、神経細胞の微小核は生理的な脳発生のプロセスで作られ、産出されることが示唆されました。

次に、産生された微小核の特性を解析するため、神経細胞の核膜を緑色蛍光タンパク質 (GFP) でラベルした NexCre:LSL-SUN1-GFP マウス^{注4)} (SUN1-GFP マウス)の脳を詳細に観察しました。その結果、微小核は脳の表層で細胞外に放出され、周辺ミクログリアに伝播することを発見しました。さらに、遺伝子組み換えマウス (Cx3cr1GFP:H2B-mCherry マウス^{注5)}) を用いて、微小核が伝播する様子を 2 光子励起顕微鏡^{注6)}で観察したところ、微小核を取り込んだミクログリアは自身の突起を短くし、一部のミクログリアが脳の表層へ移動する現象を発見しました。このことから、微小核を取り込んだミクログリアは、脳表面の髄膜などを調節する新しいミクログリアへと変容する可能性が考えられました。

次に、ミクログリアの性質が変容するメカニズムを解析したところ、微小核が自然免疫応答の制御因子であるミクログリア内の cGAS^{注7)}を活性化し、ミクログリアの性質を変化させることを見いだしました。微小核を取り込んだミクログリアを単離し、遺伝子発現プロファイルを解析したところ、髄膜や血管周囲腔のマクロファージで発現する遺伝子群 (CD206, Dab2, Stab1 など) や細胞外マトリックス (ECM)^{注8)} 関連遺伝子 (Col1a1, Col11a2, Col3a1 など) の発現が増加していました。興味深いことに、神経細胞由来の微小核は髄膜の中にも観察され、一部の微小核は髄膜中のマクロファージによって取り込まれていました。

以上の結果から、神経細胞から放出された微小核はミクログリアに伝播し、その性質を変容させる新しいメディエーターとなる可能性が示唆されました。また、神経細胞からミクログリアへの微小核伝播は、ミクログリアから発現される ECM を変化させ、脳実質および髄膜や血管など脳境界領域の細胞外環境の制御に重要な役割を担う可能性が示唆されました。

今後の展開

新生仔期のミクログリアは、非常に多様性に富んだ細胞集団で、多彩な機能を持つことが知られています。本研究により、新生仔期のミクログリア変容のメカニズムの一端が明らかとなりました。今後、微小核によって変容したミクログリアが、脳内でどのような生理的役割を担っているのかを解明していきます。本研究の成果が、ミクログリアの性質変化のメカニズムのみならず、発達障害や脳血管障害などミクログリアが関わるさまざまな脳機能障害の治療薬創出にも貢献することが期待されます。

参考図

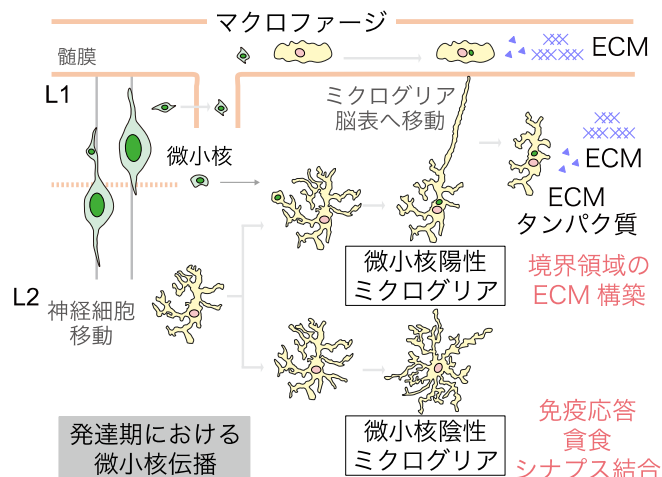
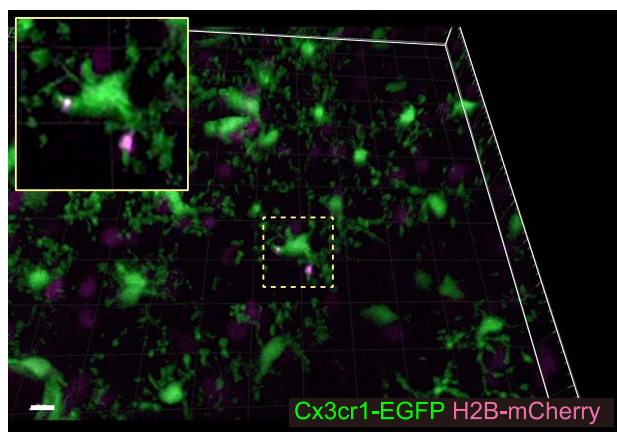


図 本研究の成果 微小核伝播によるミクログリア制御

(左) 2光子励起顕微鏡による大脳皮質表層のイメージング画像。ミクログリア(緑)の突起先端で微小核(マゼンタ)を捕まえていることがわかる。(右) 神経細胞の移動のストレスで微小核が産生され、細胞外に放出される。その後、ミクログリアに伝播し、ミクログリアの性質を変容させる。微小核を受け取った一部のミクログリアは、脳表へ移動し、細胞外マトリックス(ECM)を発現する。また一部の微小核は髄膜にも排出され、髄膜中のマクロファージが取り込み、ECMの発現を誘導する。

Yano et al. *Nat Neurosci* (2024)より抜粋改変

用語解説

注1) 卵黄囊

妊娠初期の胎仔に対する栄養の供給源。胎仔の成長とともに退縮していく。また、胎生初期の血球細胞は卵黄囊から産生されるが、成長につれて骨髄が血球細胞を産生するようになる。

注2) 微小核

正常な細胞核から産生された小さな核断片。細胞分裂のエラーや細胞移動の物理的ストレスによって産生される。浸潤能が亢進したがん細胞でもよく観察される。

注3) 辺縁帯

大脳皮質の表層の領域で、将来、大脳皮質の第1層となる。辺縁帯直下の皮質板には細胞が密集する領域が存在する。

注4) NexCre:LSL-SUN1-GFP マウス

緑色蛍光タンパク質 GFP と核膜タンパク質 SUN1 の融合タンパク質を発現させ、神経細胞の核膜を GFP で標識した遺伝子組み換えマウス。

注5) Cx3cr1GFP:H2B-mCherry

ミクログリアを GFP、細胞核を赤色蛍光タンパク質 mCherry とヒストン H2B の融合タンパク質で標識した遺伝子組み換えマウス。

注6) 2光子励起顕微鏡

赤外線超短パルスレーザーを標本に照射し、そこから得られた蛍光を観察する顕微鏡。組織透過性に優れているため、通常の顕微鏡よりも深い部分まで観察できる。

注7) cGAS

細胞に感染した DNA ウイルスなどを認識し、抗ウイルス反応経路を活性化する役割を持つ DNA

センサータンパク質。DNA と結合することで活性化され、アデノシン三リン酸 (ATP) とグアノシン三リン酸 (GTP) から cGAMP を産生し、下流の経路を活性化して、インターフェロンの発現を誘導する。

注 8) 細胞外マトリックス

細胞外に存在するさまざまな物質の総称。主に糖鎖などで修飾されたタンパク質が知られている。細胞の物理的な足場として機能するだけでなく、細胞の増殖、分化、遊走、組織維持において重要な役割を担う。

研究資金

本研究は、科研費による研究プロジェクト (16KK0158、20K05951、23H04214、24K02020、JP20H05688、JP22K19365、19J20619、23KJ0285)、AMED-PRIME (24028934)、生理学研究所 計画共同研究 (24NIPS330)、花王健康科学研究会、痛風尿酸財団、旭硝子財団、セコム科学技術振興財団の一環として実施されました。

掲載論文

【題名】 Propagation of neuronal micronuclei regulates microglial characteristics

(神経細胞の微小核伝播はミクログリア特性を制御する)

【著者名】 S. Yano, N. Asami, Y. Kishi, I. Takeda, H. Kubotani, Y. Hattori, A. Kitazawa, K. Hayashi, K. Kubo, M. Saeki, C. Maeda, C. Hiraki, R. Teruya, T. Taketomi, K. Akiyama, T. Okajima-Takahashi, B. Sato, H. Wake, Y. Gotoh, K. Nakajima, T. Ichinohe, T. Nagata, T. Chiba, F. Tsuruta

【掲載誌】 *Nature Neuroscience*

【掲載日】 2025 年 1 月 17 日

【DOI】 <https://doi.org/10.1038/s41593-024-01863-5>

問い合わせ先

【研究に関すること】

鶴田 文憲 (つるた ふみのり)

筑波大学生命環境系 助教

URL: <https://ftsuruta.wixsite.com/fuminori-tsuruta>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp