

グリア細胞が脳傷害から神経を守るカルシウム機構の解明

1. 発表者：

- 飯野 正光 (東京大学大学院医学系研究科 細胞分子薬理学分野 教授)
金丸 和典 (東京大学大学院医学系研究科 細胞分子薬理学分野 助教)
久保田 淳 (東京大学大学院医学系研究科 細胞分子薬理学分野 特任研究員)
関谷 敬 (東京大学大学院医学系研究科 細胞分子薬理学分野 助教)
廣瀬 謙造 (東京大学大学院医学系研究科 神経生物学分野 教授)
大久保 洋平 (東京大学大学院医学系研究科 細胞分子薬理学分野 講師)

2. 発表のポイント：

- ◆グリア細胞の中で起こるカルシウム濃度上昇がタンパク質合成のスイッチとなり、脳が傷害された時に神経細胞を保護する機能に関与していることを発見
- ◆グリア細胞における役割の知られていなかった 2 つの分子が神経細胞を保護する機能に関わっていることを初めて明らかに
- ◆今後、このメカニズムを人為的に制御する薬物や手法を開発することで、脳疾患や脳損傷による神経の損傷を軽減する治療法となりえる。

3. 発表概要：

脳内において神経細胞を取り囲むように存在するグリア細胞は、その数が神経細胞を凌ぎます。通常、グリア細胞は神経細胞の信号伝達をサポートすると考えられています。しかし、てんかんや脳梗塞などの脳疾患、あるいは脳挫傷などの外傷により脳がダメージを受けると、グリア細胞は「通常型」から「病態型」へと姿を変えて神経細胞を保護する機能を獲得します。このような変化が起こるメカニズムには不明な点が多く残されていますが、このたび東京大学医学系研究科細胞分子薬理学分野の飯野正光教授らは、そのメカニズムの一端を明らかにしました。グリア細胞内のカルシウム濃度の変化が、通常型から病態型への変化と神経細胞を保護する作用を獲得するために重要であることが分かりました。

本研究では、損傷した脳組織周辺のグリア細胞において細胞内カルシウム濃度が上昇することに着目し、グリア細胞内のカルシウム濃度の変化とグリア細胞の通常型から病態型への変化との関係を調べました。その結果、カルシウム濃度の変化が、ある種のタンパク質の合成を加速させることで病態型への変化を制御していることがわかりました。本研究は、グリア細胞内のカルシウム濃度の変化が、脳損傷の治癒過程に貢献することを初めて示しただけではなく、脳疾患の新規治療法の開発につながる可能性を秘めた重要な知見です。

4. 発表内容：

【研究の背景】 てんかんや脳梗塞などの脳疾患あるいは脳挫傷などの外傷により脳がダメージを受けると、神経細胞が破壊され、脳機能の不可逆的な低下を招きます。グリア細胞の一種であるアストロサイト（注1）は、健常時には神経細胞による情報処理をサポートすると考えられている細胞ですが、脳損傷時には神経細胞を守る働きをするようになります。脳がダメージを受けるとアストロサイトは大規模な遺伝子発現変動を起こして通常型から病態型へと変化し、深刻なダメージを受けた領域から出る毒性因子が神経細胞に届くのを防ぎます。このような変化や保護作用発現に至るメカニズムを理解することは、脳傷害時のダメージを緩和する治療法の開発に有効ですが、現在もなお未解明な点が多く残されています。

東京大学大学院医学系研究科細胞分子薬理学分野の飯野教授らのグループは、その謎を解く鍵が細胞内カルシウム濃度変化（Ca²⁺シグナル）にあるのではないかと考え、研究を進めました。アストロサイトは、あらゆる刺激に敏感に応答してCa²⁺シグナルを起こす細胞です。脳がダメージを受けると、損傷した細胞からの分泌物や物理的な圧力などがアストロサイトを刺激するので、Ca²⁺シグナルが起こるはずで、Ca²⁺シグナルは細胞内情報伝達のスイッチとして機能するため、脳損傷により誘発されるCa²⁺シグナルが病態型アストロサイト形成とニューロン保護作用のスイッチになる可能性は十分にあると考えられます。

【研究内容】 はじめに、脳がダメージを受けたときに本当にアストロサイトでCa²⁺シグナルが生じるかを、生体内イメージング法（注2）を用いて検証しました。生きたマウス大脳皮質内のアストロサイトのカルシウム濃度を観察しながら損傷刺激を与えると、やはりCa²⁺シグナルが誘発されました。そこで、Ca²⁺シグナルを発生できない遺伝子改変マウスである「Ca²⁺シグナル不全マウス（注3）」を準備し、このマウスで病態型アストロサイトの形成とニューロン保護作用がどのように影響されるかを調べました。驚くべきことに、Ca²⁺シグナル不全マウスでは病態型アストロサイトが形成されにくく、さらに、損傷部位周辺において生存する神経細胞の数が少なくなることがわかりました（図1）。これらの結果は、アストロサイトで脳損傷時に生じるCa²⁺シグナルが病態型アストロサイトの形成と神経細胞保護作用に重要であることを示します。

Ca²⁺シグナルは細胞内情報伝達を駆動するスイッチとして働くので、次に、損傷時のCa²⁺シグナルが制御する因子を探索しました。遺伝子発現変動を網羅的に調べるトランスクリプトーム解析（注4）および文献情報・遺伝子情報データベース検索の結果、2種類の因子が候補として挙がってきました。プミリオ2と呼ばれるタンパク質合成制御因子（注5）、および、細胞間接着など様々な細胞機能に関わる多機能タンパク質、N-カドヘリン（注6）です。いずれもグリア細胞における役割はあまり知られていませんでした。

様々な実験による詳細な検証を経て、①N-カドヘリンは病態型アストロサイト形成と神経細胞保護作用に必須であること、②プミリオ2はN-カドヘリン合成を制御すること、③Ca²⁺シグ

ナルはプミリオ2の遺伝子発現スイッチとして働くことがわかりました。つまり、脳損傷により誘発されるCa²⁺シグナルは、N-カドヘリン合成を加速するためのスイッチとして働き、病態型アストロサイトへの変化と神経細胞保護作用をコントロールするという、興味深いメカニズムが明らかになりました（図2）。

【展望】このように本研究では、アストロサイトがCa²⁺シグナルを使って細胞内部の情報をコントロールし、脳損傷・損傷治癒に貢献することを初めて示しました。このメカニズムを人為的にコントロールする薬物・手法が開発できれば、脳疾患や脳損傷によるダメージを軽減するような治療に繋がることが期待されます。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS ; 米国科学アカデミー紀要)」 (2013年6月24日オンライン版)

論文タイトル：Calcium-dependent N-cadherin upregulation mediates reactive astrogliosis and neuroprotection after brain injury

著者：Kazunori Kanemaru, Jun Kubota, Hiroshi Sekiya, Kenzo Hirose, Yohei Okubo, Masamitsu Iino

6. 問い合わせ先：

飯野 正光 (東京大学大学院医学系研究科 細胞分子薬理学分野 教授)

メール：iino@m.u-tokyo.ac.jp

電話：03-5841-3414

ファックス：03-5841-3390

7. 用語解説：

注1) アストロサイト

多数の細かい突起を持つグリア細胞の一種。Ca²⁺シグナルを介して神経細胞の情報伝達を調節することが近年の研究から明らかとなり、注目を集めている。Astro (星) -cyte (細胞) という名前は、古くから用いられる染色法でアストロサイトの細胞骨格が星形に見えることに由来する。

注2) 生体内イメージング法

生きたままの実験モデル動物 (本研究ではマウス) の脳組織に顕微鏡のレンズを密着させて高解像度の光学測定を行う技術。脳組織の深い領域においても鮮明な画像を得るため、二光子励起現象と呼ばれる特殊な光学現象を用いて測定を行う。

注3) Ca²⁺シグナル不全マウス

アストロサイトのCa²⁺シグナルを発生させるのに必須なタンパク質であるイノシトール三リン酸受容体（IP₃受容体2型）の遺伝子を欠損させた遺伝子改変マウス。

注4) トランスクリプトーム解析

DNAマイクロアレイとも呼ばれる解析法。タンパク質を作るための情報をコードするDNA断片が並んだマイクロチップを用い、対象となるDNAサンプルとの反応を調べることにより網羅的に遺伝子発現を解析することができる。

注5) プミリオ2

細胞質中に局在するタンパク質合成調節因子の一つ。特定の配列を持った核酸（メッセンジャーRNA）に結合することにより、その核酸から作られるはずのタンパク質の原料（アミノ酸）の合成を調節する。

注6) N-カドヘリン

細胞膜を貫通し、細胞外にも細胞内にも面した部分を持った多機能タンパク質。細胞外部位の相互作用により細胞間接着を制御する因子として発見された。これまでの研究により、細胞外の情報を細胞内に伝えることで、遺伝子発現・細胞移動・分裂など様々な細胞機能を調節することが明らかとなっている。

8. 添付資料： 高解像度版の同図は下記ウェブサイトでご覧・ダウンロード可能です。

<http://p.tl/vPA9>

(図は次頁に掲載)

図1 脳損傷に誘発される Ca^{2+} シグナルの生体内イメージングおよび病態型アストロサイト形成・神経細胞の生存比率解析

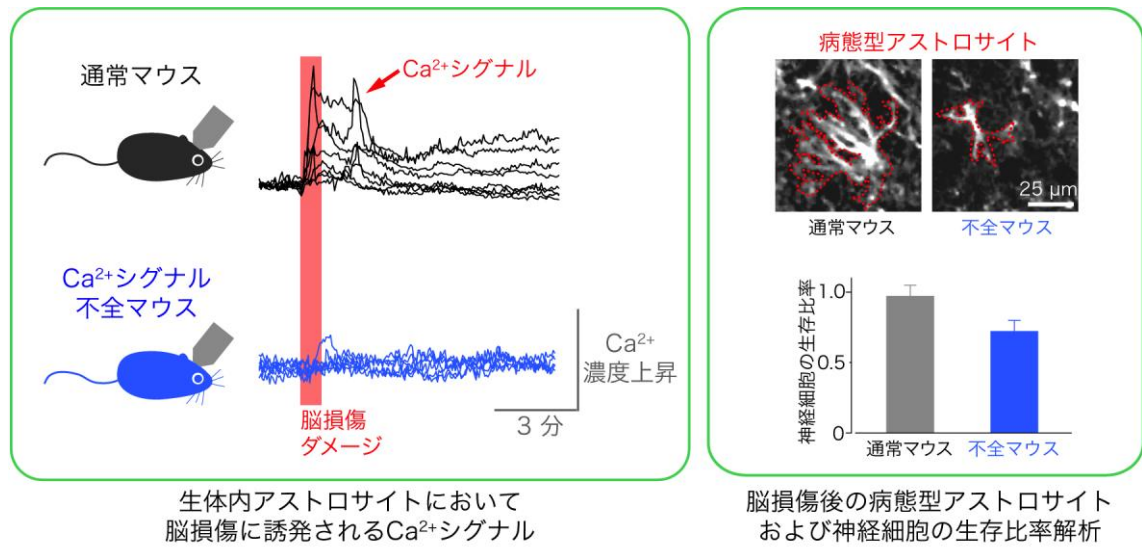


図2 本研究で明らかにされた、グリア細胞が脳傷害から神経を守るカルシウム機構の模式図

