



ミクログリアが小脳神経回路の生後発達に不可欠であることを発見
～精神・神経疾患の病態の理解と治療方法の解明に期待～

【本研究成果のポイント】

- 脳の免疫細胞であるミクログリアが、生後発達期の小脳の神経回路の発達に必須であることを報告しました。
- 自閉症や統合失調症などの原因として、脳の興奮と抑制のバランスの乱れに加えて、ミクログリア機能の破綻も一因であると指摘されています。ミクログリアの神経回路発達への作用に関する本研究成果は、それら精神・神経疾患の病態の理解と治療方法の解明に貢献することが期待されます。

【概要】

広島大学大学院医歯薬保健学研究科 橋本浩一教授、中山寿子元助教（現 東京女子医科大学助教）、森本千恵元大学院生、新潟大学脳研究所モデル動物開発分野 阿部 学准教授、同研究所 崎村建司フェロー、東京大学大学院医学系研究科神経細胞生物学 飯田 忠恒特任助教、岡部 繁男教授らの研究グループは、脳の免疫細胞であるミクログリアが、小脳皮質の神経回路の生後発達に重要な働きをすることを明らかにしました。

これまでミクログリアは、神経回路が形作られる過程において、脳の働きに必要なシナプスをマクロファージのように貪食して取り除くことにより、機能的に必要な神経回路の精緻化に関与することが報告されてきました。しかし本研究の解析の結果、小脳皮質においてミクログリアは貪食ではなく、神経細胞との相互作用を介して神経回路の精緻化に関与する、という新しい知見を発見しました。

今回の解析は、ミクログリアの機能破綻が病態の一端を担うと考えられている神経変性疾患や自閉症、統合失調症などの精神疾患の病態理解や治療方法の解明に新たな切り口を与えると期待されます。

本研究は、科学研究費補助金、脳科学研究戦略推進プログラムのサポートを受けて実施され、研究成果は、イギリス時間の 2018 年 7 月 19 日英国科学誌「Nature Communications」オンライン版に掲載されました。

<発表論文>

論文タイトル

Microglia permit climbing fiber elimination by promoting GABAergic inhibition in the developing cerebellum

著者

中山 寿子²、阿部 学³、森本 千恵¹、飯田 忠恒⁵、岡部 繁男⁵、
崎村 建司⁴、橋本 浩一¹

1. 広島大学 大学院医歯薬保健学研究科 神経生理学
2. 東京女子医科大学 医学部 第一生理学
3. 新潟大学 脳研究所 モデル動物開発分野
4. 新潟大学 脳研究所
5. 東京大学 大学院医学系研究科 神経細胞生物学

掲載雑誌

Nature Communications

DOI : 10. 1038/s41467-018-05100-z.

【背景】

生後間もない脳では、大人の脳には見られない余剰な神経結合（シナプス）が形成される時期が存在することが知られています。発達に伴い、この余剰なシナプスのうち機能的に必要なシナプスが強められ、不要なシナプスが刈り込まれて、機能的な神経回路が構築されていくと考えられています。この過程は“シナプス刈り込み”と呼ばれ、神経回路の発達における普遍的な現象であると考えられています。

近年の解析から、このシナプスの刈り込みにミクログリアが関わることが報告されています。ミクログリアは脳内の神経膠細胞の一種で、損傷やウイルス・細菌などに感染した際の自然免疫を担う細胞ですが、近年、健常脳においても神経回路の発達や機能に影響を与えることが報告されてきました。

【研究成果の内容】

橋本教授らの研究グループは、脳からミクログリアを除去するために、ミクログリアの生存に必要な遺伝子 *Csf1r* を欠損させることにより、脳内にミクログリアがほとんど存在しない遺伝子改変マウス (*Csf1r*-cKO マウス) を作成しました。このマウスを用いて、延髄から小脳へ興奮性の信号を伝達する登上線維と小脳のプルキンエ細胞とのあいだの神経結合の発達を調べました。

生まれたばかりの野生型マウスでは、ひとつのプルキンエ細胞に複数本の登上線維がシナプス結合を形成しますが、生後 3 週目までに機能的に必要な一本の登上線維のみを残して他は刈り込まれることが知られています（登上線維の刈り込み；参考文献 1）。しかし、*Csf1r*-cKO マウスでは、この登上線維の刈り込みが障害されていました。

シナプスの刈り込みがミクログリアによる貪食によるものかどうかを確認するため、ミクログリアと登上線維を染色する実験を行いました。もし貪食により登上線維が刈り込まれているならミクログリア内に登上線維の断片が観察されるはずですが、そのような断片はほとんど観察されませんでした。

Csf1r-cKO マウスにおいて、生後 10 日目頃の抑制性シナプス伝達が減弱していることも分かりました。我々のこれまでの研究により、登上線維の刈り込みには抑制性シナプス伝達の正常な発達が必須であることを報告していたため（参考文献 2）、この抑制性シナプスの機能不全が間接的に登上線維の刈り込みを阻害しているのではないかと考えました。そこで、生後 9 日目から 12 日目に GABA のはたらきを増強する薬（ジアゼパム）をマウスに投与したところ、障害されていた登上線維の刈り込みが正常化することが確認されました。

今回の結果から、発達期の小脳ではミクログリアは、

- ・抑制性シナプス伝達が適切に機能するために必須である。
- ・ミクログリアによる抑制性シナプス成熟は、プルキンエ細胞に内在する抑制性シナプスに依存した登上線維刈り込みのシステムを、間接的に活性化することが明らかとなりました。

【今後の展開】

今後、ミクログリアがどのような方法で抑制性シナプス伝達を促進するのかを解明するとともに、抑制性シナプス伝達への作用が小脳以外でも認められる現象であるかを検証していきたいと思えます。

自閉症や統合失調症などでは脳の興奮と抑制のバランスの乱れに加えて、ミクログリア機能の破綻も指摘されております。健常脳の発達過程において、ミクログリアが抑制性シナプス伝達を修飾するという本研究成果は、それらの精神・神経疾患の病態の理解と治療方法の解明に貢献するものと期待されます。

【用語説明】

- ※1. 登上線維： 延髄にある下オリーブ核という神経核から小脳に投射し、小脳プルキンエ細胞にシナプスを形成する神経線維。成熟動物では、1個のプルキンエ細胞を支配する登上線維はたった1本しかない。
- ※2. 小脳プルキンエ細胞： 小脳皮質に存在する大型の神経細胞。小脳皮質からの唯一の出力線維を構成する。
- ※3. 抑制性シナプス： 神経細胞の活動を抑制するシナプス。登上線維は興奮性シナプスで、逆に神経細胞を活性化する。

【参考資料】

<参考文献>

1. Hashimoto, K. & Kano, M. Synapse elimination in the developing cerebellum. *Cell. Mol. Life Sci.* 70, 4667-4680 (2013).
2. Nakayama, H. et al. GABAergic inhibition regulates developmental synapse elimination in the cerebellum. *Neuron* 74, 384-396 (2012).