



海馬の免疫担当細胞ミクログリアは てんかん発作後の症状を緩和することを発見 ～神経系と免疫系細胞の新たな相互作用を解明～

概要

九州大学大学院医学研究院の中島欽一教授と、大学院医学系学府博士課程4年の松田泰斗らの研究グループは、大阪大学の審良静男教授、奈良先端科学技術大学院大学の河合太郎准教授らとの共同研究により、海馬に存在する免疫担当細胞であるミクログリア（※1）がてんかん発作後に起こる異常ニューロン（神経細胞）新生を抑制することで、てんかん症状を緩和することを世界に先駆けて発見しました。本研究成果は、通常患者と考えられている体内の炎症反応が、実は脳の正常機能維持に重要であることを示しており、てんかん発作発症やそれによって生じる脳機能障害の新たな改善法開発につながることを期待されます。

本研究成果は、2015年3月9日（月）に、国際学術雑誌『Nature Communications』に掲載されました。

■背景

てんかんは、ニューロンが過剰な興奮を示すことで誘発される痙攣や意識障害(てんかん発作)を伴う慢性神経疾患です。世界での患者数は5,000万人以上にのぼり、約30%のてんかん患者は、既存の薬剤治療では十分な効果が得られず、発作を繰り返す難治性てんかんを患っています。そのため、これまでとは異なる因子を標的とした治療薬の開発が求められています。

脳の主な細胞を生み出す元となる神経幹細胞（※2）は大人の脳にも存在し、特に海馬における神経幹細胞からの新たなニューロン産生は、学習・記憶に重要であることが示されています。これまでの研究から、側頭葉てんかんの患者及びその動物モデルの海馬では、神経幹細胞から新生されたニューロンは形態的に異常だけでなく、通常とは異なり不適切な場所へと（異所性の）配置されることが報告されていました。また、この異常ニューロンが、異所性の興奮性神経回路を形成することで、てんかん原生及び病態の慢性化並びに海馬依存的な学習・記憶の障害につながるということがわかってきています。

ところで、私たちの体は、免疫システムに代表されるように、異常なもの/不要なものを感じし、それを除去しようとする本質的な仕組みを備えています。しかし、私たちの脳がてんかん発作後の異常ニューロン新生を感じし、それを制御しようとする仕組みを備えているのかどうかはわかっていませんでした。

■内容

研究グループは、本来、病原体由来DNAを認識するはずのToll様受容体（TLR）9（※3）遺伝子を欠損したマウスでは、野生型マウスと比較して、てんかん発作依存的な異常ニューロン新生がより増大していることを発見しました。そこで、TLR9遺伝子欠損マウスを用いてこの現象を詳細に調べてみると、TLR9は、てんかん発作後に変性を起こしたニューロンから放出される自己DNAを認識して活性化されることがわかりました。さらに、活性化されたTLR9はミクログリアからの炎症性サイトカインの一種（TNF- α ）の産生を促すことで、てんかん発作依存的な異常ニューロン新生を積極的に抑制しようとしていることを突き止めました。また、薬剤投与によってTLR9遺伝子欠損マウスのてんかん再発作を誘発したところ、野生型マウスと比較して、発作の程度および海馬依存的な学習・記憶障害が重篤化していることがわかりました。

これらのことから脳内の免疫担当細胞ミクログリアは、異常興奮によって変性したニューロンから放出されるDNAをTLR9により認識し、炎症性サイトカインを産生することでてんかん発作依存的な神経幹細胞からの異常ニューロン新生を抑制することにより、てんかん再発作の程度および学習・記憶障害を軽減するために重要な役割を果たしていることが明らかになりました。

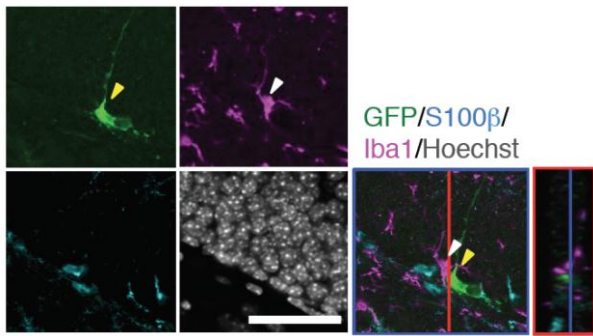


図 1

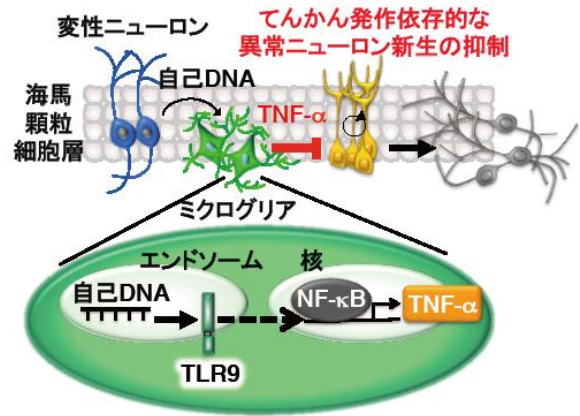


図 2

図 1 :
海馬に存在するミクログリア (紫) は神経幹細胞 (緑) と隣接して存在している。

図 2 :
てんかん発作後、ミクログリアは、てんかん発作によって変性したニューロンから放出される自己 DNA を認識する。この自己 DNA は TLR9 によって認識されることで、TNF- α の転写が促進される。その結果、ミクログリアは TNF- α を細胞外へ放出し、神経幹細胞へと働きかけることで、異常ニューロン新生を抑制する。

■効果・今後の展開

本研究成果で、これまで抑えることが大事だと考えられていた炎症反応が、実は、正常な脳機能維持に重要な役割を果たしていることが明らかになりました。今後は、難治性てんかん患者の脳で TLR9 シグナルが働いているかどうかをさらに詳しく調べることも大切であり、これまで考慮されていなかった自然免疫分子に着目し、炎症反応のバランスを考えた上で、新たなてんかん治療法を開発することが肝要であると考えられます。

【用語解説】

(※1) ミクログリア

中枢神経系に存在する免疫担当細胞。中枢神経系の組織損傷や細菌感染が起こると、TLR シグナルを介して炎症性サイトカインを産生する。

(※2) 神経幹細胞

自己増殖能とともに、ニューロンへの分化能を持った幹細胞。成人でも海馬にその存在が認められ、1 日約 700 個のニューロンを新たに作り出している。

(※3) Toll 様受容体 (Toll-like receptor : TLR)

病原体の構成成分を認識し、炎症性サイトカインを産生する自然免疫 (※4) 受容体。TLR はその一種。

(※4) 自然免疫

病原体の感染後、速やかに病原体由来の分子を認識して病原体を攻撃する仕組み。

【お問い合わせ】

大学院医学研究院 教授
中島 欽一 (なかしま きんいち)
電話 : 0 9 2 - 6 4 2 - 6 1 9 5
FAX : 0 9 2 - 6 4 2 - 6 5 6 1
Mail : kin1@scb.med.kyushu-u.ac.jp