



PRESS RELEASE (2013/09/24)

ミクログリア分子時計による酵素カテプシン S の産生分泌リズムが 中枢ニューロン活動の日内リズム形成に関与

概要

九州大学大学院歯学研究院の中西博教授らの研究グループは、大脳皮質体性感覚野(※注1)に分布するミクログリア(※注2)は内在性分子時計(※注3)をもち、ミクログリアに特異的なリソソーム性プロテアーゼ(※注4)であるカテプシン S(※注5)の発現を制御していることを明らかにしました。さらに、ミクログリアより分泌されるカテプシン Sが皮質ニューロンの樹状突起スパイン(※注6)密度ならびにシナプス活動の、夜間増大し昼間減少するという日内変化に関与していることを突き止めました。

この研究成果は、これまでは全く不明であった正常な脳内におけるミクログリア機能についての初めての報告であり、またニューロンのシナプス活動の日内変化の形成メカニズムを理解する上で新たな知見であります。

なお、本研究は、独立行政法人 科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業チーム型研究 (CREST) の一環として行われ、本研究成果は、2013年9月25日10:00 (英国時間) に英国オンライン総合科学誌『Scientific Reports』に掲載される予定です。

背景

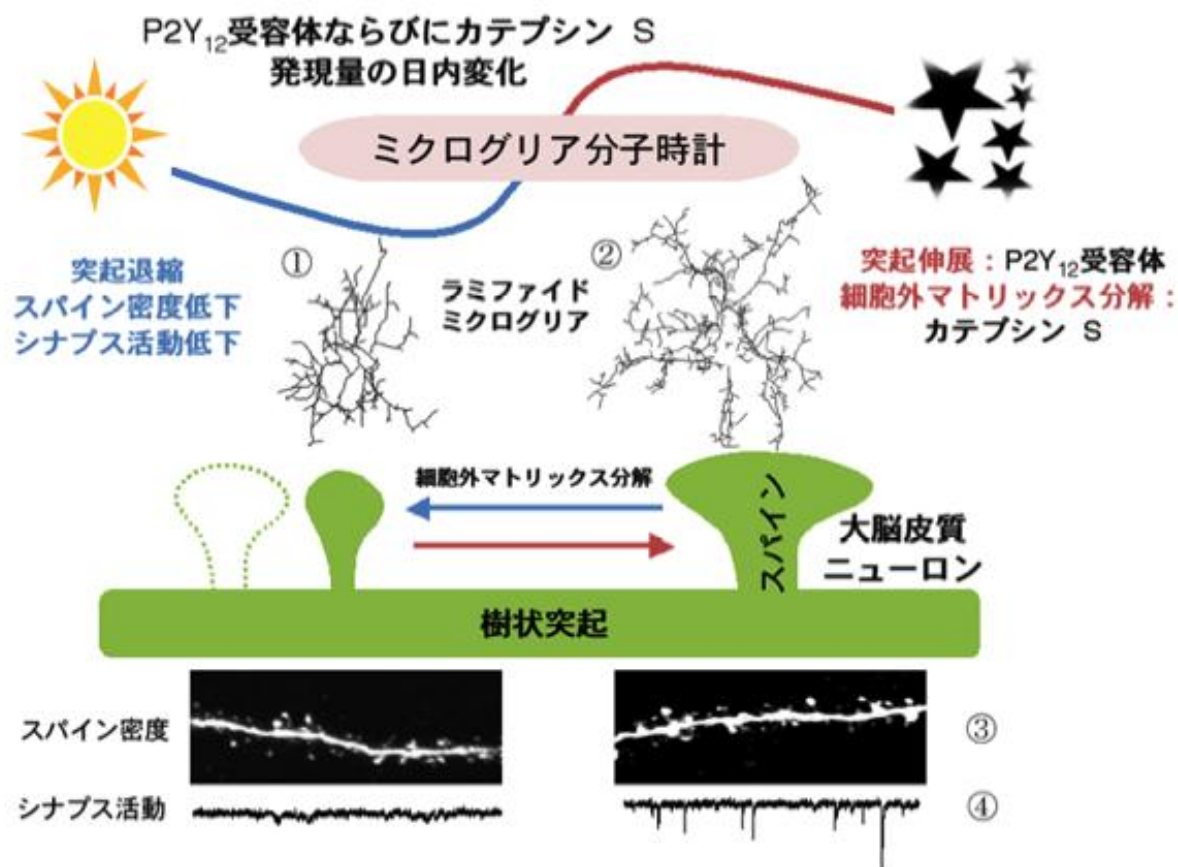
中西教授らの研究グループは、これまでに、大脳皮質体性感覚野に分布するミクログリアの突起が夜間の方が昼間よりも有意に長く、また突起の分岐点も夜間の方が有意に多く、ミクログリアと皮質ニューロンのスパインとの接触率も夜間の方が昼間よりも有意に大きいことを見出しました。また、P2Y₁₂受容体(※注7)発現の日内変化がミクログリア突起構造ならびに樹状突起スパインとの接触率の日内変化に関与することを明らかにしました。さらに、昼夜におけるニューロン活動の日内変化はスパイン密度の日内変化に基づくことが知られていますが、スパイン密度ならびにシナプス活動性の日内変化も脳内ではミクログリア特異的に発現する P2Y₁₂受容体が制御していることを明らかにしました (Hayashi et al., J Neurol Disord, 2013)。ミクログリアによる貪食除去により樹状突起スパイン密度の日内変化が生じる可能性が考えられますが、ミクログリアによるスパイン貪食は確認できませんでした。貪食除去以外にも細胞外マトリックス(※注8)の分解・修飾によってスパインの退縮ならびに成熟が引き起こされることが知られています。

このような背景から、ミクログリアが分子時計を有している可能性について、またミクログリア分子時計の支配下にあるプロテアーゼが皮質ニューロンのスパイン密度ならにシナプス活動の日内リズム形成に関与する可能性について検討しました。

内容

大脳皮質から経時的に単離したミクログリアにおける時計遺伝子(※注9)の発現量の日内変化を解析した結果、ミクログリアは内在性の分子時計を有することが明らかになりました。さらに、解析したミクログリアの分泌性プロテアーゼのうち、カテプシン S の発現のみがミクログリア分子時計により調節されていることが明らかとなりました。すなわち、カテプシン S の発現量は夜間に最大となり、昼間に最低となることが分かりました。また、カテプシン S 欠損マウスでは昼間のシナプス活動性が増大することで日内リズムは消失していました。さらに、カテプシン S を3時間以上適用すると野生型マウスより作成したスライス標本下における皮質ニューロンのシナプス活動性は有意に低下しました。また、カテプシン S 欠損マウスは野生型マウスと比較して昼間 (休止期) の睡眠が浅く、運動量も多く、個体レベルにおいてもカテプシン S の欠損により日内リズムが障害されていることが明らかとなりました。これらの結果から、ミクログリア分子時計で制御される脳内のミクログリア特異的分子である P2Y₁₂受容体ならびにカテプシン S により以下のようなメカニズムでシナプス活動性の日内変化が形成されることが示唆されました。

夜間、ミクログリアは $P2Y_{12}$ 受容体を介して ATP 濃度勾配に従って活動性の高いシナプス部に向けて突起を伸展し、突起から発現の増大したカテプシン S を分泌すると考えられます。分泌されたカテプシン S は細胞外マトリックス分解により活動性の高いスパインを退縮させ、昼間に向けてシナプス活動性を低下させると考えられます (図 1)。このように、ミクログリアはシナプス活動の日内変化の形成に関与することが示唆され、ミクログリアは正常な脳機能を維持するうえで不可欠な役割を担っていることが初めて明らかとなりました。



<図 1>ミクログリア分子時計で支配される $P2Y_{12}$ 受容体ならびにカテプシン S 発現のシナプス密度ならびにシナプス活動性の日内変化への関与の模式図

夜間、ミクログリアは発現の増大した $P2Y_{12}$ 受容体を介して ATP の濃度勾配に従って突起を伸展させ、シナプス活動性の高い樹状突起スパインと接触する。さらに、伸展したミクログリア突起から分泌される発現の増大したカテプシン S が細胞外マトリックス分解によりシナプス活動性の高い樹状突起スパインを退縮させ、昼間に向けてシナプス活動性の低下を引き起こす。

①、②：昼間 (①) ならびに夜間 (②) の C57BL/6 マウス大脳皮質における Iba1 染色画像を 3D スタックイメージの骨格化画像

③、④：細胞内蛍光標識した大脳皮質ニューロンのスパイン (③) ならびにシナプス活動 (mEPSC (※注 9)、④)。

■効果・今後の展開

本研究は、ミクログリアがシナプス活動の日内変化の形成に関与することを初めて明らかにしました。今後、ミクログリア分子時計の変調が痛覚伝達の亢進ならびに疼痛の慢性化に関与する可能性について検討する予定です。また、ミクログリアが神経炎症とは一線を画した機序で精神神経疾患の発症に関与することも考えられ、薬剤開発のターゲットになる可能性も考えられます。

<用語解説>

- ※1【大脳皮質体性感覚野】感覚伝導路を介して末梢の感覚器から直接的に投射を受けている脳部位
- ※2【ミクログリア】中枢神経のグリア細胞の一種。脳脊髄に存在し、脳内免疫機能を担っている
- ※3【内在性分子時計】概日リズムを司るタンパク質により構成される転写、翻訳に依存したフィードバックループのこと
- ※4【リソソーム性プロテアーゼ】リソソーム内でタンパク質分解に関与する酵素のこと
- ※5【カテプシン S】リソソーム性プロテアーゼの一種であるが、分泌されて細胞外マトリクス分解にも関与する
- ※6【樹状突起スパイン】興奮性シナプス入力を受けるニューロン樹状突起の刺状隆起のこと
- ※7【P2Y₁₂受容体】ATP受容体の一種で、ミクログリアの突起伸展に関与する
- ※8【細胞外マトリクス】細胞とともに生体組織を構成する細胞の外に存在する高分子群のこと
- ※9【時計遺伝子】概日リズムをつかさどる遺伝子群のこと
- ※10【mEPSC】微小興奮性シナプス後電流

<本研究について>

本研究は、独立行政法人科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業チーム型研究（CREST）：「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出」研究領域（研究総括：宮坂昌之 大阪大学未来戦略機構 特任教授、フィンランドアカデミー FiDiPro 教授）における研究課題「ミクログリアを主軸とする慢性難治性疼痛発症メカニズムの解明」（研究代表者：井上和秀九州大学大学院薬学研究院長、研究期間：2010年度～2015年度）の支援を受けて行われたものです。

【お問い合わせ】

九州大学大学院歯学研究院 教授

中西 博（なかにし ひろし）

電話：092-642-6413

FAX：092-642-6215

Mail：nakan@dent.kyushu-u.ac.jp