

PRESS RELEASE (2025/09/24)

## 脳内で働く神経・免疫細胞間コミュニケーションの新たな様式を解明 ～今まで治療法がなかった Sandhoff 病の発症メカニズムの解明と治療法の確立に期待～

### ポイント

- ① 脳は神経細胞や免疫細胞など多様な細胞で構成されており、それらの協調によって高度な機能を発揮しています。しかし、細胞同士がどのようにコミュニケーションを取り合い、脳の働きを支えているのかについては、まだ十分に解明されていません。
- ② 本研究により、脳内の主要な免疫細胞である「ミクログリア※1」が、糖脂質の分解に必要なタンパク質を供給し、神経細胞で脂質代謝を助けていることが明らかになりました。さらに、この仕組みがうまく働かないと脳内に異常な脂質が蓄積し、重篤な神経疾患である「Sandhoff 病※2」の発症につながるということがわかりました。一方で、Sandhoff 病モデルマウスに正常な機能をもつミクログリア様細胞を導入すると、異常な代謝サイクルが断ち切れ、中枢神経のバランスが回復することが確認されました。
- ③ 今回の成果は、神経細胞と免疫細胞の新しいコミュニケーションの仕組みを示すとともに、Sandhoff 病に対する新しい治療法の開発につながる可能性を示しています。今後、この分子メカニズムの理解がさらに進むことで、難治性神経疾患に対する革新的な治療戦略の確立が期待されます。

### 概要

脳は「全身の司令塔」として知られ、神経細胞だけでなく多様な細胞が協調して働くことで、その高度な機能を保っています。しかし、脳内の細胞同士がどのように情報をやり取りし、機能を維持しているのかは、これまで十分にわかっていませんでした。

このたび、九州大学生体防御医学研究所の増田隆博 主幹教授と、ドイツ・フライブルク大学の Marco Prinz 教授らの国際共同研究チームは、最新の解析技術と新規遺伝子改変マウスを用いた研究により、脳の主要な免疫細胞である「ミクログリア」が神経細胞の脂質代謝を助けていることを発見しました。具体的には、ミクログリアが特殊な酵素「 $\beta$ -ヘキソサミニダーゼ (HEX)」を供給することで、神経細胞内の糖脂質 GM2 ガングリオシドの分解を助けていることを明らかにしました。さらに、遺伝子異常によって HEX が機能しない「Sandhoff 病」の患者やモデルマウスでは、神経細胞に GM2 ガングリオシドが異常に蓄積し、ミクログリアが過剰に反応して神経変性が進むことがわかりました。一方で、病気のマウスの脳に「正常に働くミクログリア様細胞」を導入すると、この悪循環が断ち切れ、神経の機能が回復することも確認されました。

今回の成果は、脳の中での新しい「免疫細胞と神経細胞の協力の仕組み」を明らかにしただけでなく、ミクログリアを活用した新しい治療法の可能性を示すものです。特に Sandhoff 病をはじめとする難治性の神経疾患に対し、将来的にミクログリア置換療法といった革新的なアプローチにつながることを期待されます。

本研究成果は英国の国際誌「Nature」に 2025 年 8 月 7 日 (木) (日本時間) に掲載されました。



## 【用語解説】

(※1) ミクログリア

脳内の主要免疫細胞で、細菌や死細胞を貪食して除去する能力を持ち、その一方で組織の恒常性維持に重要な役割を果たしているマクロファージの一種。

(※2) Sandhoff 病

HEXB 遺伝子の異常によって引き起こされるライソゾーム病の一種で、ガングリオシドという脂質の代謝産物が脳の組織に蓄積すること特徴。現状、有効な治療法がなく、若年で死に至る神経疾患。

(※3) ミクログリオパチー

ミクログリアの異常な活性化やその異常な働きが引き起こす病態の総称。

## 【参考文献】

1. Masuda et al, Novel Hexb-based tools for studying microglia in the CNS, Nature Immunology 2020 Jul;21(7):802-815.

## 【謝辞】

本研究は独立行政開発法人日本学術振興会（JSPS 科研費 JP22H05062, JP25H01009, JP25K02573）、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 AMED（革新的先端研究開発支援事業 PRIME JP20gm6310016、CREST JP23gm1910004、医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業 ASPIRE JP23jf0126004、ムーンショット型研究開発事業 JP24zf0127012）、三菱財団、アステラス病態代謝研究会、小野薬品がん・免疫・神経研究財団、中島記念国際交流財団、上原記念生命科学財団、武田科学振興財団の助成を受けたものです。

## 【論文情報】

掲載誌：Nature

タイトル：Microglia-neuron crosstalk vis Hex-GM2-MGL2 maintains brain homeostasis

著者名：Maximilian Frosch, Takashi Shimizu, Emile Wogram, Lukas Amann, Lars Gruber, Ayelén I.

Groisman, Maximilian Fliegau, Marius Schwabenland, Chintan Chhatbar, Sabrina Zechel, Hendrik

Rosewich, Jutta Gärtner, Francisco J. Quintana, Joerg M. Buescher, Thomas Blank, Harald Binder, Christine

Stadelmann, Johannes J. Letzkus, Carsten Hopf, Takahiro Masuda<sup>#</sup>, Klaus-Peter Knobloch<sup>#</sup>, Marco Prinz<sup>\*\*</sup>

(\*correspondence, <sup>#</sup>contributed equally)

DOI：10.1038/s41586-025-09477-y

## 【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 生体防御医学研究所 主幹教授 増田隆博（マスタカヒロ）

TEL：092-642-6800 FAX：092-642-6800

Mail：takahiro.masuda@bioreg.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL：092-802-2130 FAX：092-802-2139

Mail：koho@jimukyushu-u.ac.jp