ミクログリアのサブタイプと脳機能

田辺 章悟, 村松里衣子

ミクログリアは中枢神経系に常在する免疫担当細胞である。Yolk sac に由来し(1), 胎生期に血流に乗って脳内へ移行する。生理条件下では長く突起を伸ばした形態をしており (ramified microglia), シナプス形成や神経細胞の分化を制御していることが報告されている(2)。一方, 病態下では活性化し, 突起が短い大きな細胞体をもつ形態に変化し (ameboid microglia), 炎症性サイトカインの産生や貪食をすることで病態の形成に寄与している。このようにミクログリアは生理条件下でも病態下でも脳の機能に影響することが広く知られているが, 近年の研究で, ミクログリアのサブタイプは ramified と ameboid の分類だけではなく, 脳の発達段階や部位, 疾患の種類によって多岐にわたることが明らかになってきた。

マウスの胎生期 (胎生 14.5 日), 発達期 (生後 4~5 日), 成熟期 (生後 30 日と 100 日), 老齢期 (生後 540 日), そして脱髄後の脳からミクログリアを採取し, 1 細胞レベルのトランスクリプトーム解析が行われた(3)。その結果, 全部で 13 種類のミクログリアに分類できることが明らかとなった。特に, 胎生期と発達期には, 特定の遺伝子を発現する独特のミクログリアが一過性に出現する。これまでに, 発達期の内包に局在するミクログリアはインスリン様成長因子-1 (IGF-1) を産生して神経を保護することや CD11c 陽性のミクログリアが発達期の白質の形成に寄与することが報告されている(4, 5)。さらに, 脳の部位によってもミクログリアの遺伝子発現パターンが異なることから(6), ミクログリアのサブタイプは発達段階と局在する部位によって変化させ, 脳の発達に様々な形で寄与していることが示唆される。ミクログリアのサブタイプがどのように決定されるのかという疑問は今後の課題となっていくだろう。

病態下においては疾患の種類によって働きが異なる。炎症性の脳神経疾患である多発性硬化症のモデル動物では, ミクログリアを除去することで急性症状の悪化が抑制される(7)。運動ニューロンが死滅する神経変性疾患である筋萎縮性側索硬化症のモデル動物では, ミクログリアから原因遺伝子を取り除くことで進行が

遅延された(8)。一方, アルツハイマー病のモデル動物では, ミクログリアが β アミロイドを貪食することで病状の悪化を抑える働きがあることが報告されている(9, 10)。多発性硬化症や筋萎縮性側索硬化症では, ミクログリアは病態を進行させているのに対し, アルツハイマー病では病態を抑制している。このような違いは, ミクログリアのサブタイプが病態によって異なることを起因としている可能性が考えられる。実際, 動物モデルを用いた 1 細胞解析で, アルツハイマー病に特有のミクログリアが発見された(11)。ミクログリアをターゲットにした脳神経疾患の治療薬を開発するには, 疾患の種類に応じたミクログリアの時空間的なサブタイプの解析と機能解明が不可欠であることが伺える。

ミクログリアは多様性に富む細胞であり, 外部環境によってその遺伝子発現パターンを大きく変化させ, 脳の発達や病態に寄与する。脳内のどのような環境がミクログリアの形質を変化させて多様性を与えるのかを明らかにすることで, 脳神経疾患の病態解明や治療法開発に繋がることが考えられるため今後の展開が期待される。

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Ginhoux F, et al. *Science*. 2010;330:841-845.
- 2) Hong S, et al. *Curr Opin Neurobiol*. 2016;36:128-134.
- 3) Hammond TR, et al. *Immunity*. 2019;50:1-19.
- 4) Ueno M, et al. *Nat Neurosci*. 2013;16:543-551.
- 5) Kamphuis W, et al. *EMBO J*. 2017;36:3292-3308.
- 6) Grabert K, et al. *Nat Neurosci*. 2016;19:504-516.
- 7) Heppner FL, et al. *Nat Med*. 2005;11:146-152.
- 8) Boillée S, et al. *Science*. 2006;312:1389-1392.
- 9) Griciuc A, et al. *Neuron*. 2013;78:631-643.
- 10) Hong S, et al. *Science*. 2016;352:712-716.
- 11) Keren-Shaul H, et al. *Cell*. 2016;169:1276-1290.

キーワード：ミクログリア, 脳発達, 脳神経疾患

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 神経薬理研究部 (〒187-8502 東京都小平市小川東町 4-1-1)

E-mail: s-tanabe@ncnp.go.jp, muramatsu@ncnp.go.jp 原稿受領日：2018 年 12 月 27 日, 依頼原稿

Title: Microglia subtype and brain functions Author: Shogo Tanabe, Rieko Muramatsu