

平成 30 年 5 月 1 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K18388

研究課題名(和文) グリア細胞による神経回路の病的書き換え機構の解明

研究課題名(英文) Glial involvement of brain remodeling in diseased brain

研究代表者

森澤 陽介 (MORIZAWA, YOSUKE)

東北大学・生命科学研究科・助教

研究者番号：50772167

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：病態時の神経回路再編において、アストロサイトによる貪食を介した不要神経回路、不要物質の除去が起きているのか、またその機能的役割を検証することを目的とした。その結果、病態時のアストロサイト貪食にABCA1貪食経路が重要であることをin vivoレベルで明らかにし、さらには、本分子のアストロサイト特異的欠損マウスが、病的な神経回路再編によって生じると考えられている神経障害性疼痛を発症しないことを見出した。アストロサイトによる貪食が、傷害後の脳内環境の整備だけでなく機能的神経回路網の再編成に積極的に参画している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Neural circuit remodeling by astrocytes are well not known, especially in adult brain. Here, we found astrocytes after brain ischemia upregulate ABCA1 phagocytic pathway molecules and participate in brain remodeling via phagocytosis in ABCA1 dependent manner. We also found astrocyte specific ABCA1-deficient mice were resistant to neuropathic pain following sciatic nerve ligation. Since recent evidence shows remodeling of cortical circuits associated with the pathogenesis of neuropathic pain, these findings suggest that astrocytes could not only contribute to remodeling of damaged tissues but also functional or malfunctional circuit rewiring in diseased brain.

研究分野：神経化学

キーワード：アストロサイト 貪食 ABCA1 リモデリング 脳梗塞 神経障害性疼痛

1. 研究開始当初の背景

脳神経回路の再編成は学習や記憶の基盤となるだけでなく、脳傷害の修復や病態の発達に深く関わる。従来、脳内の不要神経回路は、専ら免疫担当細胞であるミクログリアによって貪食、除去されると考えられてきた。一方、近年の報告から、別のグリア細胞の一種アストロサイトもまた、種々の貪食受容体やオプソニンなど、貪食に関わる分子を高発現し、神経回路網の再編現象に関わっている可能性が示唆されている(Cahoy et al., J. Neurosci. 2008)。しかしながら、脳の神経回路網がどのように形成・除去されるのか、その細胞生理、分子メカニズムの詳細については未だ十分に明らかになっていなかった。

2. 研究の目的

本研究では、これまで神経細胞のみで論じられてきた神経回路網の再編成現象へのグリア細胞の役割を明らかにする。特に、アストロサイトと呼ばれるグリア細胞に着目し、大規模な神経回路再編現象が生じる脳梗塞および、神経障害性疼痛をモデルとし、病態時のアストロサイトによる神経回路網の書き換え現象のメカニズムとその意義を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

脳梗塞モデル、神経障害性疼痛モデルマウスの作成はそれぞれ既報に従った (Hirayama et al., 2015 J. Neurosci.; Shibata et al., Plos One, 2011)。in vitro 初代培養および貪食能試験については既報に従った (Koizumi et al., Nature 2007)。in vivo 貪食能評価、組織解析には、共焦点レーザー顕微鏡および Serial Block-Face Scanning Electron Microscopy (SBF-SEM)を用いた。

4. 研究成果

(1)脳梗塞モデル

これまでの研究で、脳梗塞傷害後、アストロサイトが貪食性を獲得することを見出した。さらには、貪食性アストロサイトで貪食関連分子 ABCA1 の発現が亢進していること、ABCA1 分

子経路が培養アストロサイトの貪食に重要であることを見出した。

そこで、in vivo における ABCA1 分子の貪食への重要性を検討するためアストロサイト特異的 ABCA1 欠損マウス (ABCA1^{flx/flx}; GFAP-Cre)を作出した。脳梗塞負荷後、アストロサイトの貪食を適切に評価するため、SBF-SEMを用いた3次元電子顕微鏡像を撮影し、3次元再構成し、細胞体積あたりの貪食量を定量した。その結果、1. 脳梗塞後、アストロサイトはミクログリアと同程度の貪食能を示すこと、2. アストロサイトの貪食は基質の大きさに依存し、あまり大きなものは取り込めないこと、3. アストロサイトの ABCA1 は in vivo においても貪食に重要であること、4. シナプスやミエリンなど様々な不要物質を貪食していること、などを明らかにした。アストロサイト特異的 ABCA1 欠損マウスの傷害組織においては、アストロサイトの貪食性低下とともに、細胞外に不要物質が蓄積される傾向にあった。以上のことから、アストロサイトは病態時に積極的に不要物質を貪食し、脳内環境の整備および神経回路網の再編成に貢献している可能性が示唆された (Morizawa et al., Nat. Commun. 2017)。

(2) 神経障害性疼痛モデル

神経障害性疼痛の発症メカニズムとして、体性感覚野における触覚と痛覚の混線が挙げられる (Kim et al., J. Neurosci. 2011)。神経障害性疼痛のモデルである坐骨神経結紮処置では、一次求心性神経を傷害しているにも関わらず、慢性疼痛形成時、大脳皮質一次体性感覚野において、神経回路再編が活発化する。この回路再編時に、シナプス形成を促進するグリア因子を抑制すると神経回路再編と共に慢性疼痛の形成が阻害されることから病態形成に重要であることがわかる (Kim et al., JCI 2016)。そこで、この神経回路再編においても、不要神経回路の除去および慢性疼痛の形成にアストロサイトによるシナプス貪食が関わるのではないかと考えた。ア

ストロサイト特異的 ABCA1 ノックアウトマウスで神経障害性疼痛モデルを作成したところ、通常の触覚、痛覚刺激に対しては野生型と同様の閾値を示したが、坐骨神経傷害後の痛み閾値の低下は認められず、慢性疼痛を発症しないことが明らかになった。現在、坐骨神経結紮後の一次体性感覚野において神経回路再編、特に不要回路の除去が抑制されている可能性に対し、鋭意検討を進めている。さらには AAV を用い、局所的にアストロサイトで Cre 発現を誘導し、一次体性感覚野が責任領域であるか鋭意検討中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文) (計 4 件)

[1] 森澤 陽介 (2018) 輝け次代の担い手たち「貪食性アストロサイトによる脳内リモデリング」*神経化学* Vo.57 (No.1) 9-15. 査読無し

[2] Koizumi S, Hirayama Y, Morizawa YM (2018) New roles of reactive astrocytes in the brain; an organizer of cerebral ischemia. *Neurochem Int*, doi: 10.1016/j.neuint.2018.01.007. 査読有り

[3] Morizawa YM, Hirayama Y, Ohno N, Shibata S, Shigetomi E, Sui Y, Nabekura J, Sato K, Okajima F, Takebayashi H, Okano H, Koizumi S (2017) Reactive astrocytes function as phagocytes after brain ischemia via ABCA1-mediated pathway. *Nat Commun*, 8: article number 28. doi:10.1038/s41467-017-00037-1 査読有り

[4] Nakagomi H, Yoshiyama M, Mochizuki T, Miyamoto T, Komatsu R, Imura Y, Morizawa Y, Hiasa M, Miyaji T, Kira S, Araki I, Fujishita K, Shibata K, Shigetomi E, Shinozaki Y, Ichikawa R, Uneyama H,

Iwatsuki K, Nomura M, de Groat WC, Moriyama Y, Takeda M, Koizumi S (2016) Urothelial ATP exocytosis: regulation of bladder compliance in the urine storage phase.

Sci Rep, 6: 29761. doi:10.1038/srep2976 査読有り

(学会発表) (計 1 件)

森澤 陽介、小泉 修一、Phagocytic Astrocytes after Brain Ischemia, 第 60 回日本神経化学学会大会、平成 29 年 9 月 7-9 日、仙台国際センター (宮城県仙台市)

(図書) (計 0 件)

(産業財産権)

○出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

(その他)

【新聞報道】

1. 山梨日日新聞 (2017. 6. 23)
2. 信濃毎日新聞 (2017. 6. 23)
3. 毎日新聞山梨版 (2017. 6.25)
4. 読売新聞山梨版 (2017.6. 27)

【Web】

1. 日本経済新聞オンライン (2017. 6. 22)
2. Yahoo ニュース (2017. 6. 24)
3. 日刊工業新聞オンライン (2017. 6. 25)
4. 毎日新聞オンライン (2017. 6. 25)

【ホームページ】

山梨大医薬理
https://www.med.yamanashi.ac.jp/clinical_basic/pharmaco/1-Japanese/home.html

東北大生命超回路脳機能分野
<http://www.ims.med.tohoku.ac.jp/matsui/member-YosukeMorizawa.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森澤 陽介 (MORIZAWA YOSUKE)

東北大学生命科学研究科助教

研究者番号: 50772167

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし