

# 細菌感染で脳機能が変化する仕組みを解明

## —ミクログリアは脳の神経活動を低下させる—

### 概要

京都大学大学院医学研究科 山脇優輝 博士課程学生、和田弥生 同博士後期研究員、松井茶恵 同学部学生、大槻元 特定教授らの研究グループは、脳内の免疫細胞であるミクログリア<sup>(注1)</sup>が脳皮質前頭前野の神経活動を制御することを発見し、そのメカニズムを初めて明らかにしました。

脳内の神経活動の異常は多くの精神疾患で知られていますが、その詳細なメカニズムは明らかではありませんでした。今回の研究では、パッチクランプ法<sup>(注2)</sup>を用いて、脳内の炎症が前頭前野の神経細胞の活動に与える影響を観察しました。その結果、脳皮質前頭前野で炎症を誘導時、活性化したミクログリアが神経細胞の可塑性<sup>(注3)</sup>と呼ばれる現象を介して、神経活動を低下させることがわかりました。また、ミクログリアの活性化を抑制することで、低下した神経活動が回復することと、そのメカニズムを明らかにしました。

近年、うつ病などの精神疾患は前頭前野を含む脳内の異常免疫が示されているため、今後ミクログリアを介した神経活動の制御は精神疾患の予防法・治療法につながる可能性があります。

本成果は、2022年2月5日に独国の国際学術誌「Current Research in Neurobiology」にオンライン掲載されました。

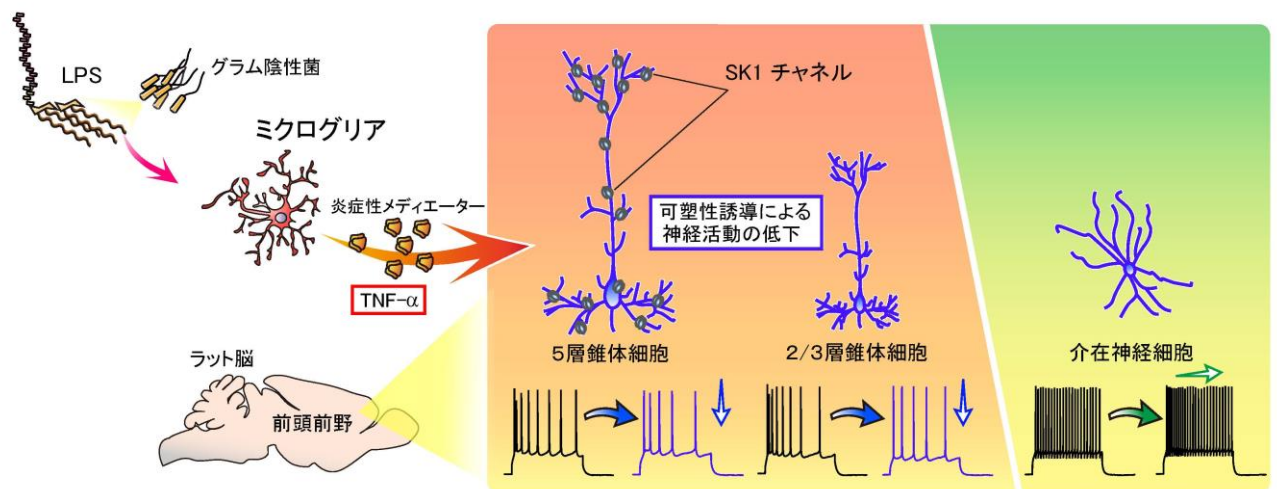


図 細菌感染により活性化したミクログリアは、炎症性メディエーターである TNF- $\alpha$  の放出を介して、前頭前野の5層錐体細胞、2/3層錐体細胞の細胞膜上に SK1 チャンネルを増加させることにより神経活動を低下させることが明らかになりました。また、介在神経細胞では神経活動に変化は少なく、ミクログリアが誘導する可塑性は神経細胞ごとに異なることも明らかになりました。

## 1. 背景

私たちの脳は感情や思考など高次機能を司る器官です。脳内では様々な神経細胞が活動し、私たちの行動を制御しています。脳内には神経細胞のほかにグリア細胞と呼ばれる神経細胞を補佐する役割を担う細胞が存在します。その中で最も多いグリア細胞であるミクログリアは脳内に常在する免疫細胞であり、死細胞の貪食やシナプスの刈り込みなど様々な機能を持っています。特に心にストレスが起きたときや、ウイルス・病原体感染時に腫瘍壊死因子である TNF- $\alpha$  やインターロイキンなどの炎症性メディエーター<sup>(注4)</sup>を放出します。近年うつ病や自閉症、統合失調症などの様々な精神疾患において、ストレスによりミクログリアの異常な活性化による過度な免疫反応が起こることが報告されています。また、脳内の神経活動の異常も多くの精神疾患で知られていますが、その詳細なメカニズムは明らかではありませんでした。

私たちのグループは今回の研究で、脳内の炎症が前頭前野の神経細胞の活動に与える影響を観察し、大脳皮質前頭前野で炎症を誘導した時、ミクログリアが神経細胞の可塑性と呼ばれる現象により神経活動を低下させることを明らかにしました。また、ミクログリアの発現を抑制することで、低下した神経活動が回復することと、そのメカニズムについて明らかにしました。

## 2. 研究手法・成果

ラットの脳スライスで、パッチクランプ法と呼ばれる神経細胞が活動する際に流れる微量な電流や電圧を計測し、神経細胞の活動を観察する方法を用いて評価しました。具体的には、グラム陰性菌の外膜構成成分である LPS<sup>(注5)</sup>を大脳皮質前頭前野のスライスに添加することによりミクログリアを活性化し、ミクログリアによる前頭前野錐体細胞の神経活動への影響を調べました。

初めに前頭前野内側部に存在する5層錐体細胞、2/3層錐体細胞、介在神経細胞でミクログリアを活性化することによる活動電位の発火頻度を観察したところ、5層錐体細胞、2/3層錐体細胞で発火頻度が低下することがわかりました。介在神経細胞では発火頻度に変化はなく、ミクログリアが誘導する可塑性は神経細胞ごとに異なることがわかりました。

次に5層錐体細胞で発火頻度が低下する詳細なメカニズムを明らかにするために、脳スライスへの薬剤の添加により発火頻度を観察すると、神経細胞応答に関与する Ca<sup>2+</sup>活性化カリウムチャンネルである SK1 チャンネル<sup>(注6)</sup>が神経細胞膜上で機能を亢進させていることが示唆されました。さらにそれは、ミクログリアによって分泌される炎症性物質である TNF- $\alpha$  を介した、脱リン酸化酵素である PP2B<sup>(注7)</sup>の活性化によって起こることがわかりました。

最後にシナプス伝達を調べたところ、抑制性神経細胞<sup>(注8)</sup>のシナプス伝達の自発発火頻度が低下していることがわかり、錐体細胞での発火頻度の低下によって前頭前野内での神経活動動態が低下することがわかりました。

これらの結果から、脳内の免疫細胞であるミクログリアは前頭前野錐体細胞の可塑性を誘導することにより神経活動を低下させることが明らかになりました。これは、病原体に感染した時に学習や記憶が異常となることも意味します。そしてそのメカニズムとして、ミクログリアによって分泌される TNF- $\alpha$  を介した、PP2B の活性化および神経細胞膜上の SK1 チャンネルの増加によって起こることを初めて明らかにしました。

## 3. 波及効果、今後の予定

精神疾患において、脳内神経活動の異常が数多く報告されており、この神経活動の異常が病気の発症や病態の進行に関与することについては広く研究されています。神経活動の低下によって、学習や記憶、行動に異常

が生じることがこれまで明らかにされてきました。今回の研究で、ストレスや感染症により前頭前野に炎症が生じた際、ミクログリアの過剰な活性化を制御することが、神経活動保護に効果的であることが示されました。本研究の成果は、神経活動異常が原因となるうつ病などの精神疾患において、ミクログリアを標的とした新しい予防法・治療法の開発に貢献することが期待されます。

#### 4. 研究プロジェクトについて

この研究は、メディカルイノベーション大学院プログラム、脳科学財団、東京生化学財団、内藤財団、三菱財団、武田化学財団、白眉プロジェクト助成金のサポートを受けて行われました。

##### <用語解説>

##### (注1) ミクログリア

ミクログリアは脳内の常在免疫細胞であり、細長い突起を伸ばし周囲の細胞に接触し、異常がないかを監視している。死細胞や病原体を発見すると、それらを細胞内に取り込み除去することも知られている。近年では、うつ病や自閉症などの精神疾患患者は、ミクログリアが過剰に活性化し、神経細胞死を引き起こしていることも注目されている。

##### (注2) パッチクランプ法

神経細胞が活動する際に流れる微量な電流や電圧を計測し、神経細胞の活動を観察する方法。神経活動は脳内のイオンの挙動により引き起こされ、その電気的特性を調べることで、神経細胞の性質を調べることができる。

##### (注3) 可塑性

神経細胞が刺激によって機能的、構造的な変化を起こすこと。可塑性は、記憶や学習、その他脳機能のすべてに関与しているとされている。

##### (注4) 炎症性メディエーター

炎症反応に関与する化学物質の総称。炎症性メディエーターは免疫細胞から放出され、免疫細胞を炎症部位に誘導および活性化することや、細胞死を誘導するなど様々な生理機能を持っている。

##### (注5) LPS

グラム陰性細菌の細胞壁を構成するリポ多糖のこと。ヒト体内に入ると免疫系を刺激し、炎症性メディエーターの放出を促す。毒性を含む様々な生理活性を示すことが知られている。

##### (注6) SK1 チャネル

細胞膜に存在し、カリウムイオンを選択的に透過させるイオンチャネルの一つ。細胞内のカルシウム濃度が上昇すると開口し、細胞膜を過分極させ興奮性を低下させる。複数のサブタイプが存在し、脳組織によって異なる発現分布を示す。

##### (注7) PP2B

リン酸化されたタンパク質を脱リン酸化する酵素の一つ。脳内に多く存在し、細胞内のカルシウム濃度に応じ

て作用し、神経活動を調節する働きがある。

### （注 8）抑制性神経細胞

神経細胞の活動を抑制する神経細胞。大脳皮質では神経細胞全体の約 20%を構成し、主な伝達物質は GABA。局所回路で機能することから介在神経細胞とも呼ばれる。

### <研究者のコメント>

ミクログリアは精神疾患と深く関わっていることが知られていましたが、その詳細なメカニズムは不明でした。今回の論文でそのメカニズムの一端を解明できたことに大変嬉しく思います。今後ミクログリアによる神経活動の制御が、精神疾患の予防法・治療法につながることを期待しています。研究を進めるにあたってご支援いただきました皆様には心より感謝申し上げます。ありがとうございました。（山脇 優輝、和田 弥生）

### <論文タイトルと著者>

タイトル：

”Microglia-triggered hypoexcitability plasticity of pyramidal neurons in the rat medial prefrontal cortex”

ラットの前頭前野内側部における錐体細胞のミクログリアが誘導する低興奮性可塑性

著 者：Yuki Yamawaki<sup>a,c</sup>, Yayoi Wada<sup>a,b,c</sup>, Sae Matsui<sup>a</sup>, and Gen Ohtsuki<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Drug Discovery Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, 53 Shogoin-Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

<sup>b</sup> Laboratory of Genetics, Kyoto University Graduate School of Biostudies, Yoshida-Shimoadachi-cho, Sakyo-ward, Kyoto 606-8501, Japan

<sup>c</sup> These authors contributed equally.

掲 載 誌：Current Research in Neurobiology DOI：10.1016/j.crneur.2022.100028