

2022 年 9 月 7 日

報道機関 各位

東北大学大学院医学系研究科

記憶に関わる脳内免疫細胞

恐怖記憶学習時のミクログリアの遺伝子発現解析

【発表のポイント】

- ・ 恐怖条件付け動物モデル^{注1}の脳内ミクログリア^{注2}の遺伝子発現を網羅的に解析した結果、恐怖記憶学習時、神経伝達物質^{注3}関連分子が増加していた。
- ・ 恐怖記憶の形成・消去に伴い、神経細胞で発現することが知られている GABA 受容体^{注4}およびシナプシン^{注5}の遺伝子発現がミクログリアで変動することを突き止めた。
- ・ これまで神経細胞間の情報伝達に重要とされていた分子がミクログリアで発現し、恐怖記憶の制御に関わる可能性が示されたことで、心的外傷後ストレス障害 (PTSD) 等の恐怖記憶に関わる精神疾患の病態の理解や診療技術の向上への寄与が期待される。

【研究概要】

脳内の免疫細胞であるミクログリアは、炎症性・抗炎症性サイトカイン^{注6}の放出を行うことで、脳内の免疫機能・恒常性を維持しています。その一方で、ミクログリアから放出される炎症性サイトカインは、恐怖記憶の形成および持続にも関与することが報告されています。東北大学大学院医学系研究科の兪志前講師、富田博秋教授らのグループは、恐怖条件付けのマウスモデルを用い、ミクログリアを対象とした遺伝子発現変動を網羅的に解析しました。その結果、神経伝達関連分子および免疫関連遺伝子が顕著に変化していることを明らかにしました。ミクログリアの細胞膜には神経伝達物質の受容体が発現しており、ミクログリアと神経細胞の間には信号のやり取りがあると考えられます。本研究によって、ミクログリアと神経細胞が連動し、ミクログリアの免疫応答の調節が変化することで、恐怖記憶が制御される可能性が示唆されました。

本研究成果は、2022 年 8 月 18 日付で Brain Research Bulletin 誌に PDF 版として掲載されました。

本研究は、東京農業大学・福島穂高准教授、東京大学・小山隆太准教授、東北大学・松井広教授、神戸大学・古屋敷智之教授、東京大学・喜田聡教授との共同研究です。

【研究内容】

中枢神経系の免疫担当細胞であるミクログリアは、炎症性サイトカイン、補体、栄養因子といった様々な中枢神経疾患の病態に関連した因子を産生・放出します。一方、ミクログリアから放出される炎症性サイトカインは、恐怖記憶の形成および持続にも関与することが報告されており、ミクログリアは免疫応答以外の機能も担っていることが示唆されてきました。また、近年、中枢神経系におけるミクログリアと神経系の間のコミュニケーションが注目されています。中枢神経系の神経細胞から放出された神経伝達物が、シナプス後細胞にあたる神経細胞だけでなく、ミクログリアの細胞膜にある神経伝達物質受容体も活性化していることも示されています。ミクログリアは神経細胞の活性化を感知し、ミクログリアの「非免疫」機能が神経機能を調節していることが示唆されており、恐怖記憶の過度の固定化や恐怖記憶の消去不全が、PTSD の病態を説明できるモデルのひとつであると考えられています。

今回、東北大学大学院医学系研究科の兪志前(ゆ しぜん)講師、富田博秋(とみた ひろあき)教授らは、マウスを用いて、恐怖条件づけ実験を実施し、ミクログリア遺伝子の発現変動を網羅的に解析しました。その結果、神経伝達に関連する遺伝子群の変動、および、免疫応答遺伝子群の顕著な発現減少を認めました(図1)。このことは、神経細胞間の情報伝達に重要と考えられていた分子が恐怖記憶の制御時にミクログリアで高発現することで、ミクログリアと神経細胞が連動してミクログリアの活性が調節され、神経回路に刻まれる恐怖記憶の制御に関連している可能性を示唆しました。

網羅的な遺伝子発現研究で顕著な発現変化を認めた分子の中から GABA 受容体の1種である GABRB3 タンパク質、ならびに、神経伝達に関連するシナプシンタンパク質の発現を解析したところ、恐怖記憶制御の過程でミクログリアの遺伝子発現の変動がタンパク質発現のレベルでも生じていることを確認しました。GABRB3 タンパク質の発現はミクログリアの細胞体および突起で確認され、恐怖記憶の形成に伴いミクログリアの突起に広く発現するようになることが示されました。また、これまでシナプシンは神経細胞に特異的に発現すると考えられてきましたが、本研究では、ミクログリアにおけるシナプシンの発現を初めて突き止められ、恐怖記憶の想起・消去による変動も確認されました。

結論: 現在、PTSD には根本的な治療法が見つかりません。ミクログリアと恐怖記憶との関連を示した本研究成果は、PTSD の病態解明と新たな診療技術開発の糸口として寄与することが期待されています。

支援: 本研究は、文部科学省研究費補助金(21H04812, 18H05429)、日本医療研究開発機構(No. 24116007, JP21gm0910012, JP21wm0425001, 20dm0107099h0005, JP18ek0109183)の支援を受けて行われました。

【用語説明】

- 注 1. 恐怖条件付け動物モデル: マウスを特定の実験ケージ内に入れて、マウスが軽い痛みを感じるような一定の強度の電気ショックを与えます。いったんマウスを飼育ケージに引き上げ、翌日、実験ケージ内にマウスを再び入れた場合、昨日の恐怖経験を憶えていれば、マウスはすくみ(フリージング)反応を示します。逆に、すくみ反応があれば、マウスは、実験ケージの環境(文脈、コンテキスト)を憶えていると言えます。このような記憶テストのことを、文脈的恐怖条件付けと呼びます。
- 注 2. ミクログリア: 胎生期の卵黄嚢で発生する前駆細胞を起源とする中枢神経系グリア細胞の一種。脳内において免疫を担当する細胞として知られています。ミクログリアは活性化されると、周囲の細胞を貪食(どんしょく)する機能を発揮したり、液性因子を産生・放出したりし、中枢神経系の発達や恒常性を維持する機能に関わります。また、ミクログリアは、その細長い突起を神経細胞のシナプスや軸索に接触させることで、神経細胞の機能を監視・調節していることが明らかになりつつあります。
- 注 3. 神経伝達物質: 神経細胞間の情報伝達に関与する物質。神経伝達物質は、信号を送るほうの神経細胞(シナプス前細胞)内で合成され、シナプス小胞に貯蔵されます。シナプス小胞の中身が細胞外に向かって開口放出されると、神経伝達物質は、信号を受け取るほうの神経細胞(シナプス後細胞)に発現している受容体と結合します。神経伝達物質と受容体の種類の組み合わせに応じて、シナプス後細胞に興奮性もしくは抑制性の信号が伝わります。
- 注 4. GABA 受容体: 抑制性の神経伝達物質として働く GABA (γ -アミノ酪酸) の受容体の一種。GABRB3 欠損症は、てんかん、自閉症など多くの神経発達障害に関与することが知られています。
- 注 5. シナプシン: シナプシンは神経細胞末端の他の神経細胞とのシナプス結合をする部位に発現し、放出可能な神経伝達物質のプールの維持・安定化をするために不可欠な分子。神経伝達物質の放出調節のみならず、神経終末の形態変化にも関与します。シナプシン遺伝子が欠失すると、神経細胞の数が減少し、記憶障害が生じることも報告されています。
- 注 6. 炎症性サイトカイン: 中枢神経系の炎症反応を促進する物質。細菌やウイルスが体に侵入した際には免疫応答が生じますが、この応答に炎症性サイトカインが関与します。また、急性や慢性ストレス刺激により、いわゆる「炎症」は生じていないにも関わらず、脳内ミクログリアにおける炎症性サイトカインの産生が変動することも報告されています。

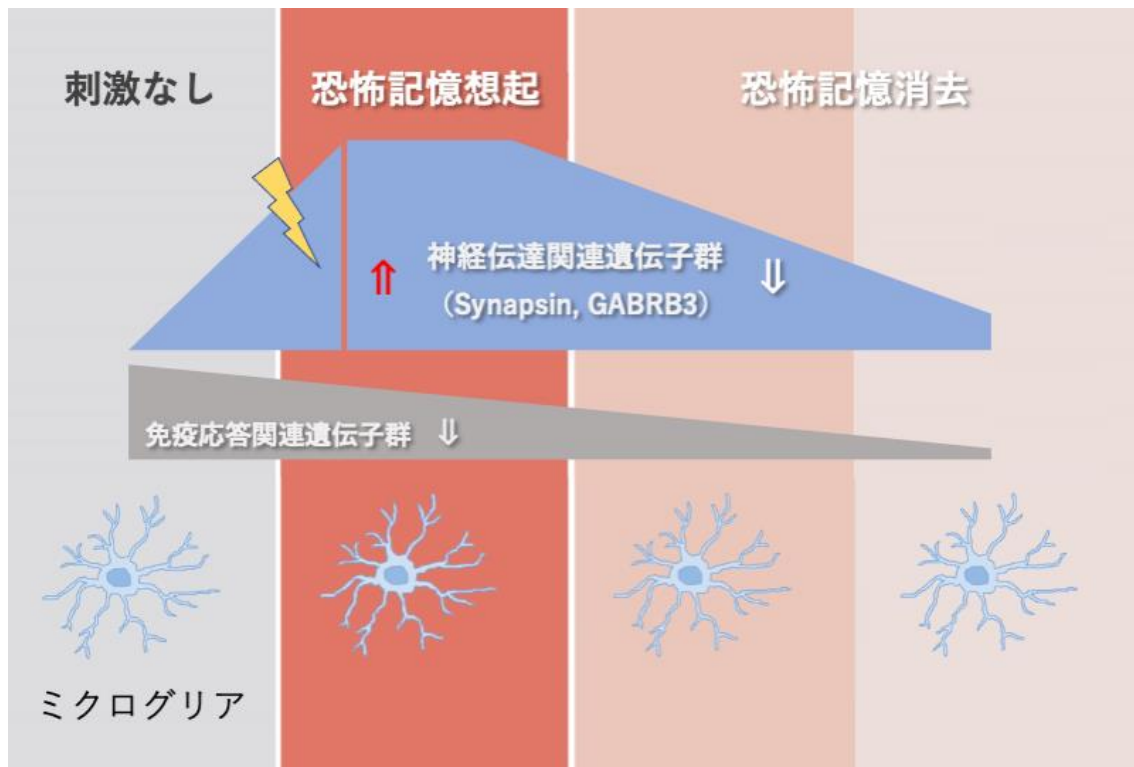


図 1. 恐怖記憶の形成と消去時のミクログリアの遺伝子発現変動

マウスを用いて、文脈的恐怖条件付け実験を実施し、恐怖記憶が形成されて消去されるまでの過程の各段階において、ミクログリアの形態、ならびに、遺伝子発現変動を網羅的に解析した。記憶の形成・消去の各段階で、ミクログリアの形態的な変化は見られなかったが、神経伝達関連する遺伝子群の発現が恐怖記憶の想起に伴って著しく上昇し、恐怖記憶の消去時には元のレベルまで経時的に回復することが示された。一方、免疫関連遺伝子群の発現は、恐怖記憶の形成に伴い減少し、恐怖記憶消去後にも発現は回復しなかった。

【論文題目】

Title: Contextual fear conditioning regulates synapse-related gene transcription in mouse microglia

Authors: Zhiqian Yu, Mai Sakai, Hotaka Fukushima, Chiaki Ono, Yoshie Kikuchi, Ryuta Koyama, Ko Matsui, Tomoyuki Furuyashiki, Satoshi Kida, Hiroaki Tomita

タイトル: 恐怖記憶形成によるミクログリア由来シナプス関連遺伝子の発現変動

著者名: 兪 志前, 坂井 舞, 福島 穂高, 小野 千晶, 菊地 淑恵, 小山 隆太, 松井 広, 古屋敷 智之, 喜田 聡, 富田 博秋

掲載誌名: Brain Research Bulletin

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2022.08.017>

【研究者情報】

東北大学大学院医学系研究科精神神経学分野 講師 兪 志前

研究室 <https://www.psy.med.tohoku.ac.jp/>

研究者: <https://researchmap.jp/yuzhiqian>

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科

担当: 講師 兪 志前(ゆ しぜん)

電話番号: 022-717-7261

Eメール: yu_zhiqian@med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科広報室

電話番号: 022-717-8032

Eメール: press@pr.med.tohoku.ac.jp