

脳の免疫細胞ミクログリアが温度を感じて動くメカニズムを解明

-脳ダメージの回復をもたらす，新たな治療法の確立につながることを期待される-

自然科学研究機構 生理学研究所／生命創成探究センター 富永真琴 教授，西本れい 岡山大学病院集中治療部医員（現岡山大学医学部客員研究員），鍋倉淳一 生理学研究所所長，Derouiche Sandra 生理学研究所元特任助教，江藤圭 生理学研究所助教（現北里大学医学部講師），本学 AI&IoT センター／環境情報学部経営情報学科 木森義隆 教授らの共同研究グループは，マウスの脳内におけるミクログリアがイオンチャネル TRPV4 によって温度を感知し，温度に依存した運動能をもつことを明らかにしました．脳内温度を変化させたり，TRPV4 制御薬を使用したりすることにより，ミクログリアの機能を制御し，脳ダメージの回復をもたらす新たな治療につながることを期待されます．

【 概要 】

ミクログリアは中枢神経にあるグリア細胞の一種で，中枢の免疫担当細胞として知られています．ミクログリアは，細長い突起を有し，それをダイナミックに動かして，シナプスや神経軸索等に接触させ，その機能を監視・調節していることが明らかになっています．また，病巣部等に移動し，ダメージを受けた細胞を貪食する機能をもつことなども知られています．中枢神経系疾患の発症メカニズムにも大きな役割を有しており，治療薬開発における有望なターゲットとして注目されてきました．これまで，ミクログリアは温度依存的に活動することは知られていましたが，そのメカニズムは分かっていませんでした．

まず，研究グループは，マウスの脳から採取して培養したミクログリアを用い，顕微鏡下における運動の解析を行いました．このため，膨大な顕微鏡動画データの中から，対象であるミクログリアを自動追跡し，その動きを定量化できる画像情報解析技術を開発しました．本解析により，温度が高くなるにつれ，単位時間当たりのミクログリアの移動距離が長くなることがわかりました．

次に，マウスの脳内ミクログリアにどのような温度感知分子が発現しているかを調べたところ，温度感受性 TRP チャネルのうち，温かい温度を感知する TRPV4，TRPM2，TRPM4 の遺伝子が発現していることがわかり，それらの機能も細胞内 Ca^{2+} 濃度変化の測定やイオンチャネル電流測定で確認できました．また，TRPV4 欠損マウスの脳から調整したミクログリアを用いて温度依存的な運動を計測したところ，温度上昇に伴う移動距離の増大が見られなかったことから，TRPV4 が温度依存的な運動に強く関与していることがわかりました．

さらに，ミクログリアを蛍光で観察できるマウスを作成し，二光子顕微鏡を用いて脳内のミクログリアの動きを観察しました．すると，脳内ミクログリアでは，培養ミクログリアで見られたような温度依存的な移動は観察されませんでした．突起の動きに変化があることがわかりました．温度を 37 度から 32 度に下げると突起の動きが小さくなり，また 37 度

に上げると活発に突起が動くようになりました。また、LPS という細菌の膜にある物質を投与して脳内炎症を模倣する状態を作ると温度依存的なミクログリアの突起の運動はより強くなりました。しかし、この温度依存的なミクログリアの突起の運動変化は TRPV4 欠損マウスでは起こりませんでした。

以上のことから、マウスの脳内のミクログリアは温度感受性 TRPV4 チャンネルを使って脳内の温度を感知して運動し、神経の機能を監視・調節していると考えられます。脳のダメージで脳内温度が上昇するとミクログリアが活発に機能するようになって、そのダメージからの回復を早めているのではないかと推定されます。TRPV4 が薬剤開発の標的になるものと思われれます。

【 論文情報 】

論文名:Thermosensitive TRPV4 channels mediate temperature-dependent microglia movement.
掲載紙:Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)
著者:Rei Nishimoto, Sandra Derouiche, Kei Eto, Aykut Deveci, Makiko Kashio, Yoshitaka Kimori, Yoshikazu Matsuoka, Hiroshi Morimatsu, Junichi Nabekura, Makoto Tominaga