

神経幹細胞の温度受容体がストレスによる成体神経新生の障害に関与する ～マイクログリアによる貪食を介した新たなメカニズムの発見～

1. 発表者：

小山 隆太（東京大学大学院薬学系研究科 薬学専攻 准教授）

星 雄高（東京大学大学院薬学系研究科 薬科学専攻 薬学部研究員（研究当時））

柴崎 貢志（長崎県立大学 看護栄養学部 栄養健康学科 教授）

Philippe Gailly（Laboratory of Cell Physiology, Institute of Neuroscience, Université catholique de Louvain, Professor）

池谷 裕二（東京大学大学院薬学系研究科 薬学専攻 教授）

2. 発表のポイント：

- ◆ 神経幹細胞に発現する温度受容体 TRPV4 が、社会性ストレスによる成体神経新生の障害に関与することを発見しました。
- ◆ ストレスによって体温が上昇すると、神経幹細胞は TRPV4 依存的にホスファチジルセリンを提示し、これを認識したマイクログリアが神経幹細胞を貪食しました。
- ◆ 本研究は、社会性ストレスによる体温上昇と成体神経新生の障害という一見無関係な2つのプロセスを結びつける新たなメカニズムを提唱しました。

3. 発表概要

東京大学大学院薬学系研究科の小山隆太准教授らの研究グループは、脳の神経幹細胞に発現する温度受容体が、ストレスによって生じる成体神経新生の減少に関与することを、マウスの社会性ストレスモデルを利用して明らかにしました。

私たちが心理的・社会的ストレスを受けると、発熱が生じることがこれまでに知られていました。この発熱は心因性発熱と呼ばれ、その発生メカニズムについてこれまでに様々な研究が展開されてきました。一方で、この発熱がその後生体にどのような影響を及ぼすのか、及ぼすのであればどのようなメカニズムが存在するのかについては不明でした。

研究グループは、発熱による温度変化を伝える因子として、温度受容体タンパク質の一つである Transient receptor potential vanilloid 4（以下、TRPV4）に着目しました。これは、まず、TRPV4 が体温付近の温度変化に反応するためです。研究グループは、ストレス応答に重要な海馬歯状回に存在する神経幹細胞に TRPV4 が多く発現することを発見しました。そして、その活性化が脳内免疫細胞であるマイクログリアによる神経幹細胞の貪食を促進することを発見しました。

本研究から、脳の温度受容体の活性化がストレス応答とその後の脳への影響に関与することや、そのメカニズムが明らかにされました。

4. 発表内容：

研究の背景と経緯

私たちが心理的・社会的ストレスを受けると、心因性発熱（注1）と呼ばれる持続的な発熱が生じます。発熱による深部体温の上昇は脳内の温度上昇も引き起こすことが報告されており、この温度変化が、うつ状態といったストレスによる行動変化などにつながる可能性があります。しかし、温度変化がどのようなメカニズムで脳に影響を及ぼすのか、またどの細胞や分子が関与しているのかについてはこれまで明らかとされていませんでした。

これまでの研究から、脳の海馬歯状回という領域に存在する神経幹細胞（注2）と、それによる成体神経新生がストレス応答に重要な因子であることがわかっていました。本研究では、海馬に温度受容体である TRPV4（注3）が多く発現しているというこれまでの報告に着目し、温度受容体を介したストレスの成体神経新生への影響を検証しました。

研究方法と発見の内容

研究グループは、ヒトでの心理的・社会的ストレスを模倣するとされる社会的敗北ストレスモデルマウスを用い、神経幹細胞特異的な TRPV4 のノックアウトと蛍光標識、および神経幹細胞とマイクログリア（注4）のライブイメージングを組み合わせ、ストレスへの温度受容体 TRPV4 の関与と成体神経新生への影響を調べました。

1) 神経幹細胞の TRPV4 はストレスによる成体神経新生の減少に関与する。

社会的敗北ストレスを与えられたマウスは、深部体温が上昇します。そして、深部体温の上昇によって脳内温度が上昇することを確認したため、ストレスによる体温上昇が脳にも何らかの影響を及ぼしているのではないかと考えました。生体には、温度変化を伝達する温度受容体という様々なタンパク質が発現することが知られています。その中でも、27℃から34℃以上という体温付近で活性化するイオンチャネル「TRPV4」が、ストレスによる脳への影響に関与する可能性を検証しました。

まず、TRPV4 を発現しない (TRPV4 KO) マウスに社会的敗北ストレスを与え、海馬歯状回の新生細胞の密度を比較しました。その結果、野生型のマウスではストレスによって神経新生が減少したのに対し、TRPV4 KO マウスでは、ストレスによる減少が生じませんでした。さらに、海馬における TRPV4 の発現を免疫組織化学染色により調べると、海馬歯状回において、TRPV4 が神経幹細胞に多く発現していることがわかりました。そこで、神経幹細胞でのみ TRPV4 を発現できなくしたマウスを新たに作成し、同様にストレスの影響を調べました。すると、神経幹細胞でのみ TRPV4 を発現しないマウスにおいても、ストレスによる神経新生の減少が抑制されていることがわかりました。以上の実験から、ストレスによって神経幹細胞の TRPV4 が活性化することで、成体神経新生が減少することが示唆されました。

2) TRPV4 の活性化は、マイクログリアによる神経幹細胞の貪食を促進する

研究グループでは、これまでに、成体神経新生は脳内免疫細胞であるマイクログリアによって制御されることを報告してきました。本研究においても、薬物によってマイクログリアを除去したマウスでは、ストレスによる成体神経新生の減少が生じませんでした。そこで、マイクログリアと神経幹細胞の相互作用に着目し、TRPV4 を介したストレスの影響を検証しました。

マイクログリアの役割の一つとして、貪食による成体神経新生の数の制御が挙げられます。そこで、ストレスを受けたマウスでマイクログリアによって貪食された神経幹細胞の割合を比較しました。その結果、ストレスを受けたマウスの脳では、マイクログリアによる神経幹細胞の貪食が促進していることがわかりました。一方で、神経幹細胞でのみ TRPV4 を発現できなくしたマウスでは、マイクログリアによる神経幹細胞の貪食が抑制されていました。以上の結

果から、神経幹細胞の TRPV4 が活性化することで、マイクログリアによる食食が促進されることが示唆されました。

3) マイクログリアは神経幹細胞のホスファチジルセリンを認識して食食する

最後に、神経幹細胞の TRPV4 が活性化がマイクログリアによる食食を促進するメカニズムを調べました。TRPV4 が活性化すると、細胞内にカルシウムイオンが流入します。本研究では、細胞内のカルシウム濃度上昇によって細胞表面に表出するホスファチジルセリン（注 5）と呼ばれる分子に着目しました。ホスファチジルセリンは細胞が食食される目印として働く分子として知られています。

本研究では、神経幹細胞とマイクログリアを異なる蛍光タンパク質で標識し、細胞表面に露出したホスファチジルセリンと同時に観察しました。すると、ストレスによって神経幹細胞上のホスファチジルセリンが増加し、この増加には神経幹細胞の TRPV4 が必要であることがわかりました。また、ホスファチジルセリンがちょうど神経幹細胞のマイクログリアによって食食されている部分に存在していたことから、神経幹細胞の TRPV4 活性化と、それによるホスファチジルセリンの露出がマイクログリアによる食食を促進する可能性が考えられます。

今回の結果から、ストレスによる温度受容体 TRPV4 の活性化がストレスによる成体神経新生の減少、およびホスファチジルセリンの認識を介したマイクログリアによる神経幹細胞の食食を促進することがわかりました。

今後の展開

ストレスは、現在社会で生きている我々にとって避けて通ることはできません。本研究成果から、ストレスによる脳への影響に温度受容体 TRPV4 が関与することが新たに明らかとなりました。この発見は、ストレス応答のメカニズムやその意義・適切な対処法の解明につながることを期待されます。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「Science Advances」（11月26日オンライン版）

論文タイトル：Thermosensitive receptors in neural stem cells link stress-induced hyperthermia to impaired neurogenesis via microglial engulfment.

著者：Yutaka Hoshi, Koji Shibasaki, Philippe Gailly, Yuji Ikegaya, Ryuta Koyama*

6. 問い合わせ先：

東京大学大学院薬学系研究科 薬品作用学教室

准教授 小山 隆太

〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1

Tel : 03-5841-4782 Fax : 03-5841-4786

E-mail: rkoyama@mol.f.u-tokyo.ac.jp

7. 用語解説：

注1 心因性発熱

心因性発熱とは、私たちがストレスを感じた際に体温が上昇する現象です。風邪による発熱とは全く異なるメカニズムで生じることが知られており、交感神経機能の亢進が体温上昇に関係しているといわれています。

注2 神経幹細胞

神経幹細胞は、ヒトを含む哺乳類の成体脳において、特定の領域に存在する神経細胞の基となる細胞です。神経幹細胞による成体神経新生は、記憶や学習、疾患、ストレスとの関わりなど幅広い脳機能に関与していることが知られています。

注3 TRPV4

TRPV4 は「TRP (トリップ) イオンチャネル」という膜タンパク質の一種です。TRPV4 は温度センサーとして働くことが知られており、27°C~34°C以上といった体温付近の温度を感知して活性化し、温度情報を電気シグナルに変換して細胞内に伝達します。

注4 マイクログリア

マイクログリアは、中枢神経系の免疫細胞として知られるグリア細胞の一つです。細胞体から放射状に伸ばした複数の突起を有し、神経細胞や他のグリア細胞と相互作用しながらそれらの機能を監視・制御していることが明らかになっています。

注5 ホスファチジルセリン

ホスファチジルセリンは細胞膜を構成するリン脂質の一つです。これまで、細胞死の過程で、このホスファチジルセリンが“eat me”シグナルとして細胞表面へ露出され、これが認識されマクロファージに貪食されることが報告されています。

8. 研究費：

本研究は、JSPS (20H05897)、JST (JPMJPR18H4、JPMJER1801) および Institute for AI and Beyond of the University of Tokyo の助成を受けて行われました。

9. 添付資料：

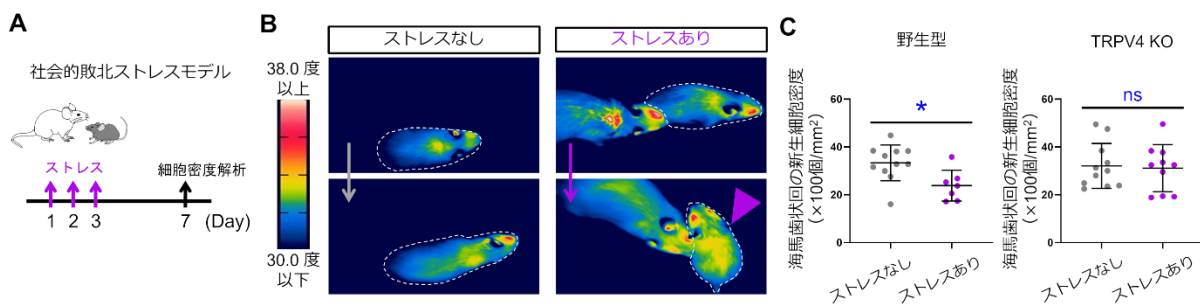


図1. TRPV4 はストレスによる成体神経新生の減少に関与する：(A) マウス社会的敗北モデルの作成。対象となるマウスを、攻撃性の高いマウスと1日15分、3日間同居させる。(B) 赤外線サーモグラフィによる観察。ストレスを与えられたマウスでは、体温上昇が生じている(右下：紫矢じり)。(C) 野生型マウスではストレスによって新生細胞が減少しているのに対し、TRPV4を発現しない(TRPV4 KO)マウスでは減少していない(右)。

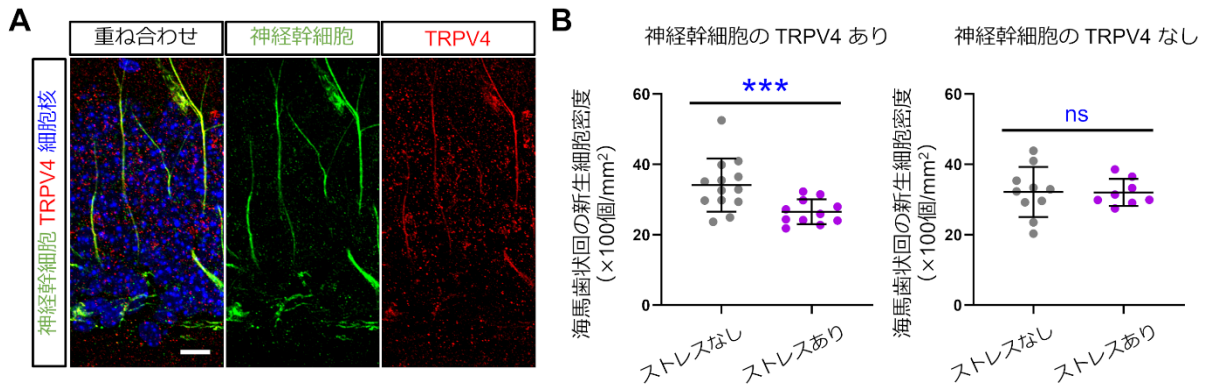


図 2. 神経幹細胞の TRPV4 がストレスによる神経新生の減少に関与する：(A) TRPV4 と神経幹細胞マーカー (Nestin) の免疫染色画像。TRPV4 (赤) が神経幹細胞 (緑) の突起部分に発現している。スケールバー：10 μ m. (B) 神経幹細胞でのみ TRPV4 を発現しないマウスでは、ストレスによる新生細胞の減少が抑制されていた (右)。

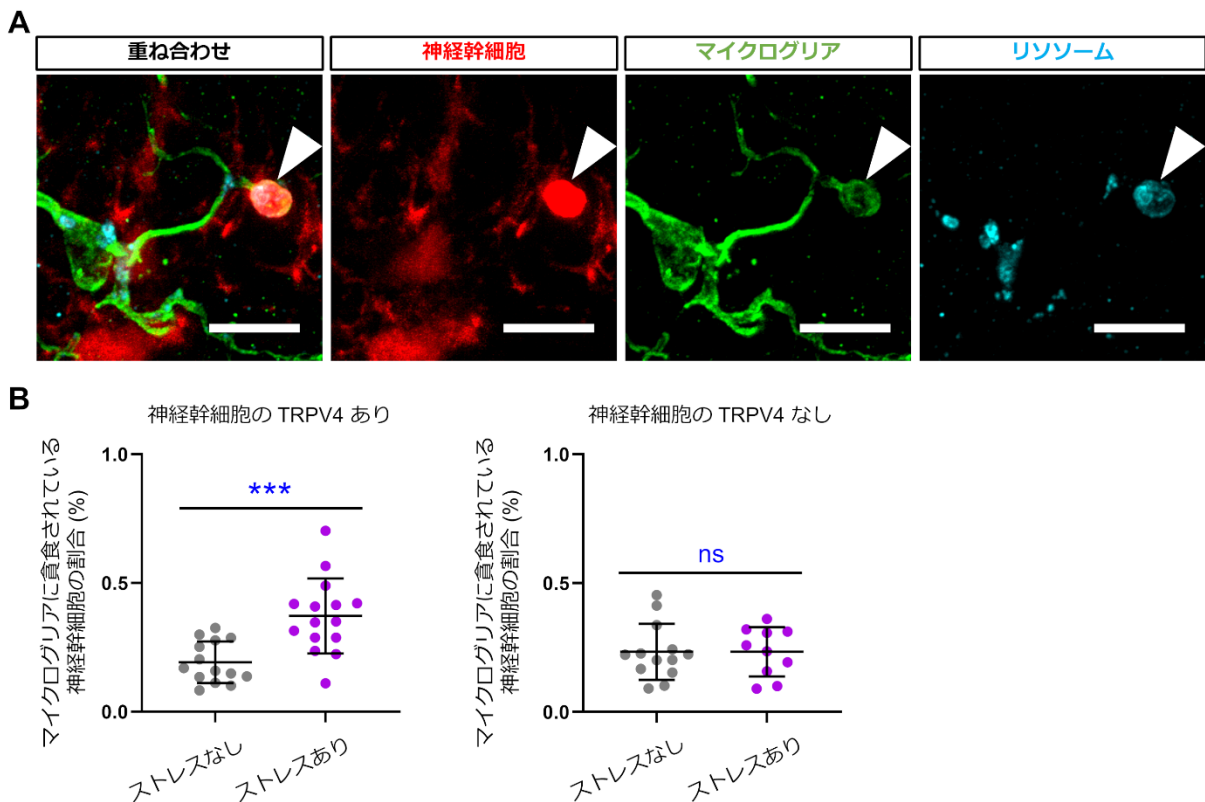


図 3. マイクログリアによる神経幹細胞の食食には TRPV4 の活性化が関与する：(A) 海馬歯状回のマイクログリア (緑) と神経幹細胞 (赤) の免疫染色画像。マイクログリアのリソソーム (青) 内に、神経幹細胞が存在しており (矢じり)、食食されていることがわかる。スケールバー：10 μ m. (B) 神経幹細胞でのみ TRPV4 を発現しないマウスでは、マイクログリアによる神経幹細胞の食食が抑制されている。

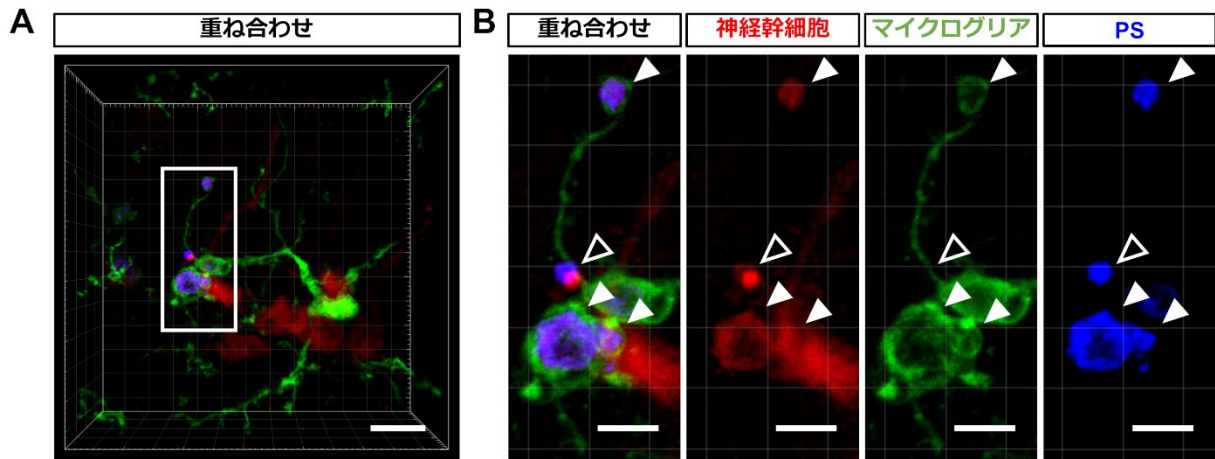


図 4. マイクログリアはホスファチジルセリンを介して神経幹細胞を食食する：(A) 蛍光標識した神経幹細胞 (赤)、マイクログリア (緑)、ホスファチジルセリン (PS : 青) を同時に観察。スケールバー：10 μm 。(B) (A) の白枠内拡大画像。マイクログリアによって食食されている部分に、PS が存在していることがわかる (白矢じり)。また、マイクログリアに食食されていない部分にも、PS が存在している (黒矢じり)。スケールバー：5 μm 。

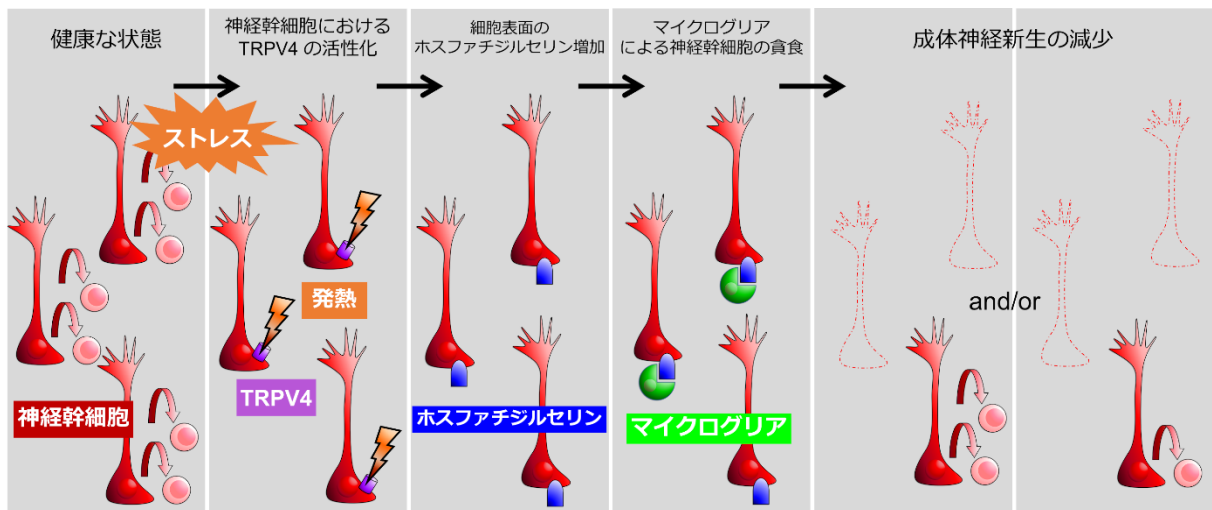


図 5. 本研究のまとめ：健康な状態では、神経幹細胞による成体神経新生が生じている。ストレスにより発熱が生じ TRPV4 が活性化すると、神経幹細胞の表面にホスファチジルセリンが露出する。マイクログリアはホスファチジルセリンを認識し、神経幹細胞を食食する。