

プレスリリース

国立大学法人 山梨大学

国立大学法人 九州大学

慶應義塾大学

国立大学法人 東京大学

脳の異常興奮を引き起こすグリア物質の発見

概要

山梨大学 大学院総合研究部 医学域（医学部薬理学講座及び山梨 GLIA センター）の小泉修一教授及び繁富英治教授の研究チームは、脳の異常興奮を引き起こすグリア物質を発見しました。本研究は繁富英治教授と鈴木秀明氏（研究当時、山梨大学医学科学生）を中心として実験を実施しました。また、本研究には九州大学 大学院薬学研究院 津田誠教授、山梨大学 大学院総合研究部 医学域 木内博之教授、慶應義塾大学 医学部 先端医科学研究所 脳科学研究部門 田中謙二教授、東京大学 大学院医学系研究科 尾藤晴彦教授らが協力しました。

さまざまな脳の疾患で、神経細胞が過剰興奮することにより、神経細胞の異常・脱落・変性などが起こることが知られています。これらの変化を引き起こす原因の一つとしてグリア細胞の役割が注目を集めています。この度、脳の異常興奮（神経過興奮）を引き起こすグリア物質として「IGFBP2」を見出しました。

アルツハイマー病、てんかん、脳卒中などのさまざまな脳疾患において、グリア細胞の一種「アストロサイト」は共通して $P2Y_1$ 受容体を発現上昇させて「疾患関連アストロサイト」となります。しかし、 $P2Y_1$ 受容体を高発現するアストロサイト（疾患関連アストロサイト）がどのようにこれらの脳疾患と関与しているのかについては殆どわかっていませんでした。今回の研究では $P2Y_1$ 受容体を強制的に高発現させた人工的な疾患関連アストロサイトを有するマウスを作成し、1) 疾患関連アストロサイトが産生・分泌する新規グリア物質 IGFBP2 を見出し、2) これにより神経過興奮が起こることを見出しました。更に、実際のとてんかんや脳梗塞などの複数の脳疾患モデルにおいて、IGFBP2 が疾患関連アストロサイトで高発現していることを見出しました。本研究成果は日本時間 2024 年 8 月 8 日の **Nature Communications** 誌（オンライン版）に掲載されました。

発表の内容

背景

脳の半分は神経細胞で構成されていますが、残りの半分は非神経細胞で、その大部分はグリア細胞です。グリア細胞は、脳内外で異変が生じると速やかに応答し、性質を大きく変化させます。最近の研究により、このグリア細胞の変化が、種々の脳疾患と深く関係していることが明らかとなり、グリア細胞の役割に大きな注目が集まっています。グリア細胞の一種の「アストロサイト」は、傷害や炎症が生じると速やかに形態、遺伝子発現及び機能を劇的に変化させて全く性質の異なるアストロサイトに転じます。今回このような病態時のアストロサイトを「疾患関連アストロサイト」と定義します。疾患関連アストロサイトは、神経細胞を過剰に興奮させて神経細胞の傷害や細胞死を引き起こすことから、脳疾患の病因を解く鍵となる細胞であると言えます。

この疾患関連アストロサイトを特徴づける分子の一つに $P2Y_1$ 受容体があります。興味深いことにこの $P2Y_1$ 受容体は、てんかん、脳梗塞、アルツハイマー病など種々の異なる病態モデル動物の疾患関連アストロサイトで共通して発現が増加することから、疾患横断的なバイオマーカーとも考えられています。しかし、疾患関連アストロサイトがどのようにこれらの脳疾患を引き起こすのかについては殆どわかっていません。

今回、疾患関連アストロサイトの役割を明らかとするため、人工的に疾患関連アストロサイトを誘導した遺伝子改変動物を作成し、イメージング、ゲノム編集技術、電気生理学的手法などを用いて研究を行いました。その結果、**疾患関連アストロサイトが産生・放出するグリア物質「IGFBP2」を見出しました**。疾患関連アストロサイトは、この IGFBP2 を介して脳を異常興奮（神経過興奮）させ、各種脳疾患を引き起こすことが明らかになりました。

研究成果

1. 疾患関連アストロサイトを介した脳の異常興奮。

遺伝子組換え技術を用いて疾患関連アストロサイト発現マウス（ $P2Y_1$ 受容体をアストロサイトに過剰発現）を作成したところ、次のような結果を得ました。1）海馬神経細胞が生じる活動電位の増加。2）海馬における異常スパイク（脳波）の増加（図 1A）。3）薬剤誘発てんかんの感受性の増大（てんかん発作が起こり易くなった）（図 1B）。これらの結果は、疾患関連アストロサイトは、脳の異常興奮（神経過興奮）を起こすことを示しています。その原因を詳しく調べるために、神経細胞とアストロサイトそれぞれの活動を Ca^{2+} イメージングという手法により調べました。神経細胞は、双方向に連絡を取り合っています。その結果、(1) 神経細胞→疾患関連アストロサイトへの情報伝達（ATP が放出され、疾患関連アストロサイトが過剰の $P2Y_1$ 受容体で感知する）が増強され（図 1C,E）、(2) 疾患関連アストロサイト→神経細胞への何らかの分子による情報伝達も増大されていることが確認されました。(3) 更に神経細胞→神経細胞間の情報伝

達（シナプス伝達）が増強されており（図 1C, D）、これは興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸遊離が増加した結果であることが解りました。

2. 疾患関連アストロサイトは IGFBP2 を介して異常興奮を起こす。

疾患関連アストロサイトが脳の異常興奮を引き起こす原因を探索するために、1 の (2) 疾患関連アストロサイト→神経細胞の情報を媒介するメカニズムを明らかにする目的で、疾患関連アストロサイトに発現する遺伝子を網羅的に解析しました。その結果、疾患関連アストロサイト→神経細胞間の情報を媒介する候補分子として、「IGFBP2」を見出しました（図 2A-C）。IGFBP2 が疾患関連アストロサイト→神経細胞間を媒介する因子であることを明らかにするために、IGFBP2 阻害剤（中和抗体；図 2D）やアストロサイト特異的に IGFBP2 遺伝子欠損の作用を検討しました。すると、IGFBP2 を薬理的及び遺伝学的に阻害すると脳の異常興奮が消失しました。従って、IGFBP2 が脳の異常興奮を起こすグリア物質であること、疾患関連アストロサイト→神経細胞を媒介する実行因子であることが明らかとなりました。

3. てんかん及び脳梗塞病態における疾患関連アストロサイトは IGFBP2 を発現する。

最後に、脳の異常興奮を起こす IGFBP2 が、実際に種々の脳疾患のアストロサイトで増加しているかどうかを検討しました。てんかんや脳梗塞といった病態モデルにおいて、IGFBP2 は疾患関連アストロサイトで強く発現が増加していました（図 3）。これにより、てんかんや脳梗塞等の種々の脳疾患において、IGFBP2 が脳の異常興奮を惹起し、疾患の分子病態に関与する重要な新規グリア物質であることが明らかとなりました。

今後の展開

本研究は、種々の脳疾患において、脳が異常興奮を引き起こす原因となるグリア物質「IGFBP2」を新たに見出したものです（図 4）。しかしながら、IGFBP2 が脳の異常興奮を惹起するメカニズムについては、まだ不明点が多く残されています。また、IGFBP2 を標的にすることで脳疾患病態がどの程度改善されるのかについては不明です。この点を明らかにすることが次の重要なステップとなります。また、この度見出した新規メカニズムの詳細が今後さらに進むことや、今回の知見が臨床的研究にも活用されることなどにより、本研究の意義がさらに高まるものと想定されます。

本研究は、文部科学省 科学研究費助成事業 学術変革領域研究（A）（20H05902）、学術研究支援基盤形成 先端モデル動物支援プラットフォーム（JP16H06276）、新学術領域研究（18H05121）、基盤研究（A）（21H04786; 24H00583）、基盤研究（C）（17K01974, 21K06391）、国際共同研究加速基金（15KK0340）、挑戦的研究（萌芽）（21K19309; 23K18162）、AMED-CREST（JP20gm131000）、AMED-ASPIRE（23jf0126004h000）、共創の場形成支援プログラム、武田科学振興財団、加藤バイオサイエンス振興財団、鈴木謙三記念医科学応用研究財団、及び山梨大学による支援を受けて行われました。

図および説明

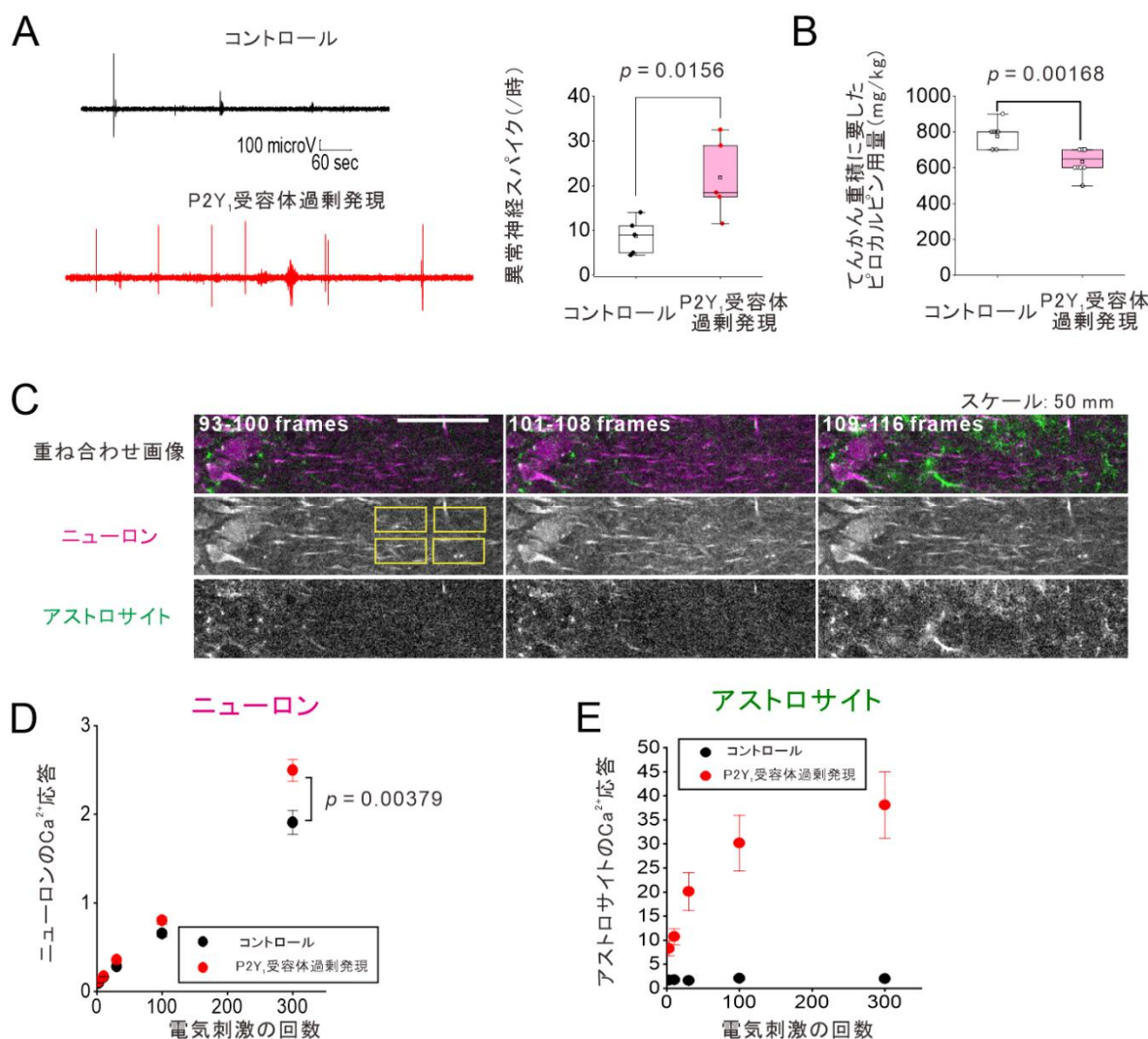


図1. 疾患関連アストロサイト (P2Y₁受容体過剰発現) は脳の異常興奮を引き起こす。

A. 脳波による海馬の異常神経スパイク (電気活動) の記録。アストロサイト P2Y₁受容体過剰発現で異常スパイクが増加した。B. てんかん発作 (てんかん重積) が起こり易くなった (アストロサイト P2Y₁受容体過剰発現マウスでは、より少量のピロカルピン (てんかん発作誘発薬) でてんかん発作が起こる)。C. 神経細胞と疾患関連アストロサイトの Ca²⁺イメージングの画像。101-108 frame においてシャーフアー側枝を電気刺激した。最上段、重ね合わせ画像; 中段、神経細胞の Ca²⁺イメージングの画像; 下段、疾患関連アストロサイトの Ca²⁺イメージングの画像。左、刺激前; 中央、刺激中; 右、刺激直後の画像を示す。D. 神経細胞→神経細胞への情報伝達の解析結果。E. 神経細胞→疾患関連アストロサイトへの情報伝達の解析結果。以上の結果は、(1) 神経細胞→疾患関連アストロサイトの情報伝達が増強され (E)、(3) 神経細胞→神経細胞への情報伝達が増強

されていることを示している。また、(2) 疾患関連アストロサイト→神経細胞への情報伝達は何らかの分子によって増加していることが示唆された（研究成果の項参照）。

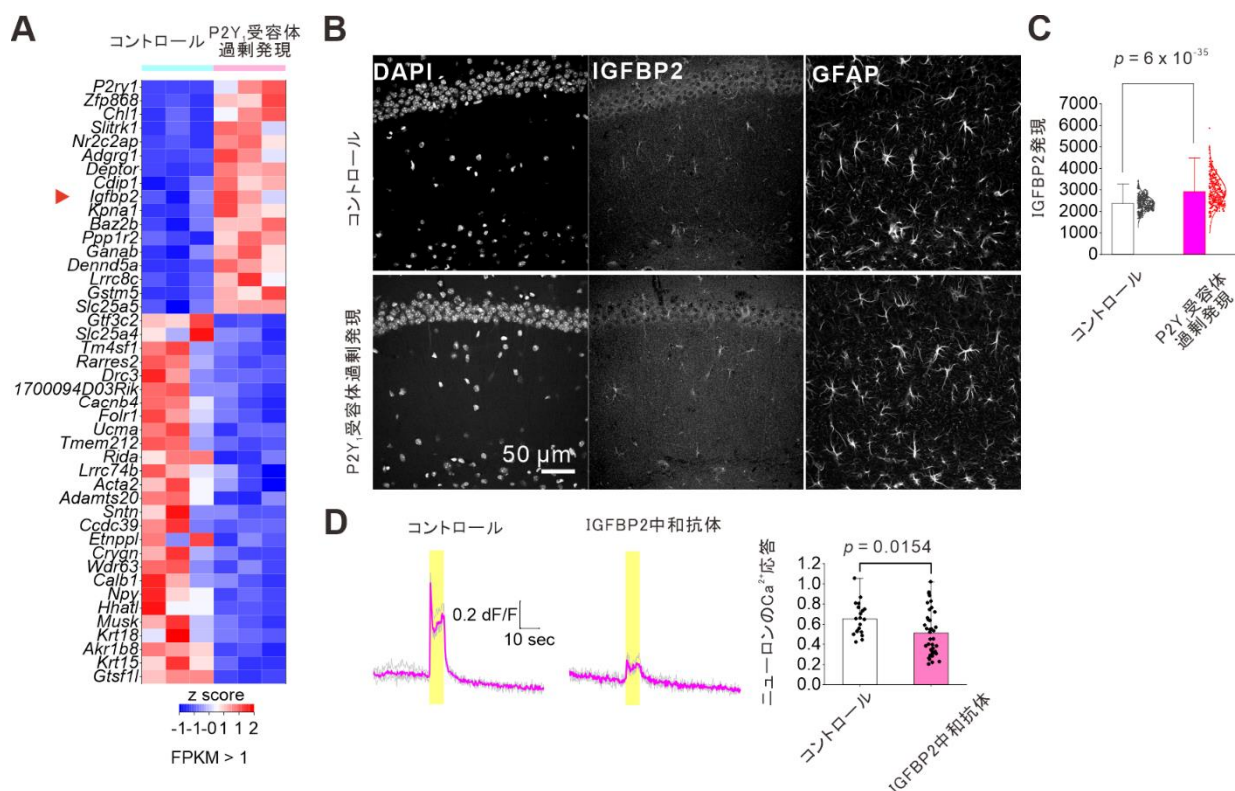


図 2. 疾患関連アストロサイト（アストロサイト P2Y₁ 受容体過剰発現）は IGFBP2 を介して神経細胞の興奮性を増大した。

A. 疾患関連アストロサイト（P2Y₁ 受容体過剰発現）で変動した遺伝子の網羅的解析。赤矢頭で示すのが IGFBP2 遺伝子。赤系の色で示す遺伝子は発現増加し、青系の色で示す遺伝子は発現低下した。B, C. IGFBP2 と GFAP（アストロサイトのマーカー分子の一つ）の免疫染色画像。疾患関連アストロサイトでは、IGFBP2 の発現が増加した。D. 疾患関連アストロサイトを発現したマウスで観察される神経細胞の異常興奮（Ca²⁺応答）は、IGFBP2 中和抗体（阻害薬）により抑制された。

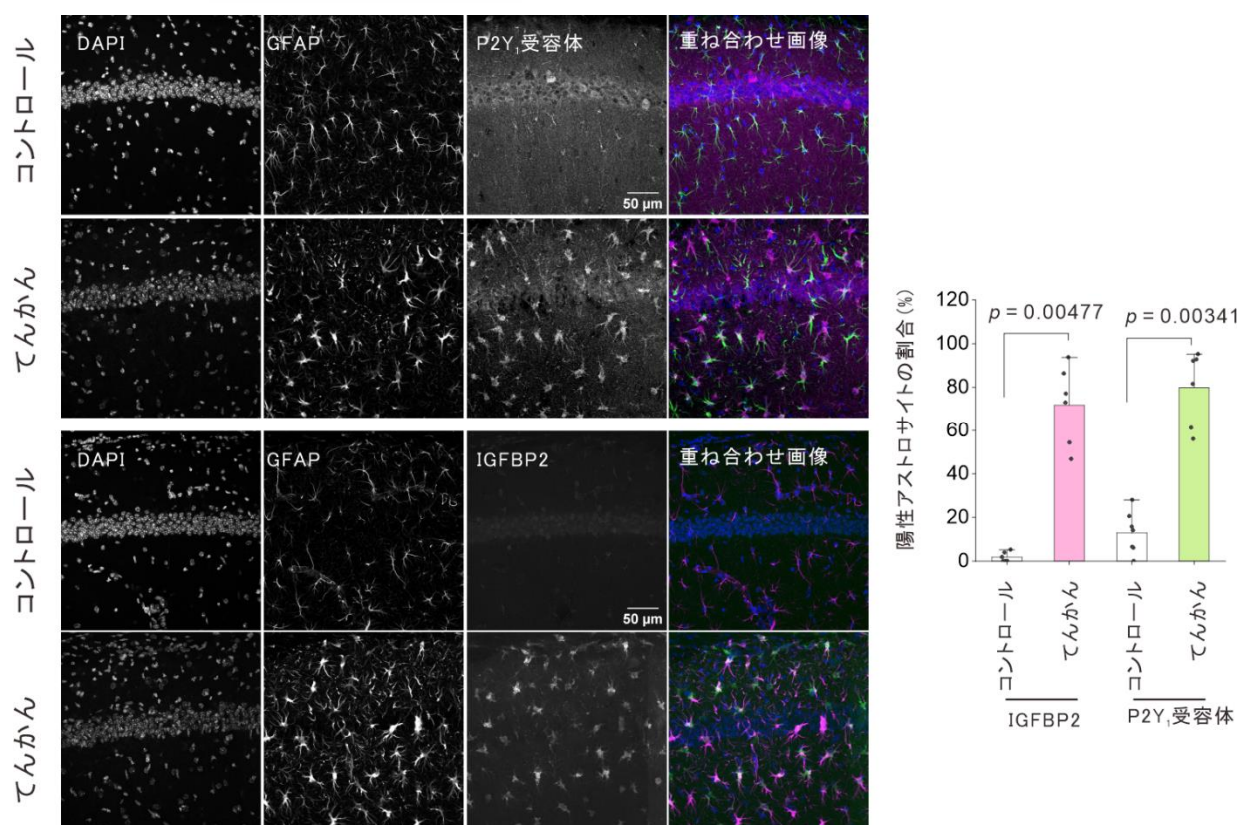


図 3. てんかんモデルマウスの脳では、疾患関連アストロサイト（P2Y₁ 受容体過剰発現）が IGFBP2 を強く発現していた。

てんかんモデルにおいて、反応性アストロサイトは P2Y₁ 受容体及び IGFBP2 をともに発現増加させた。

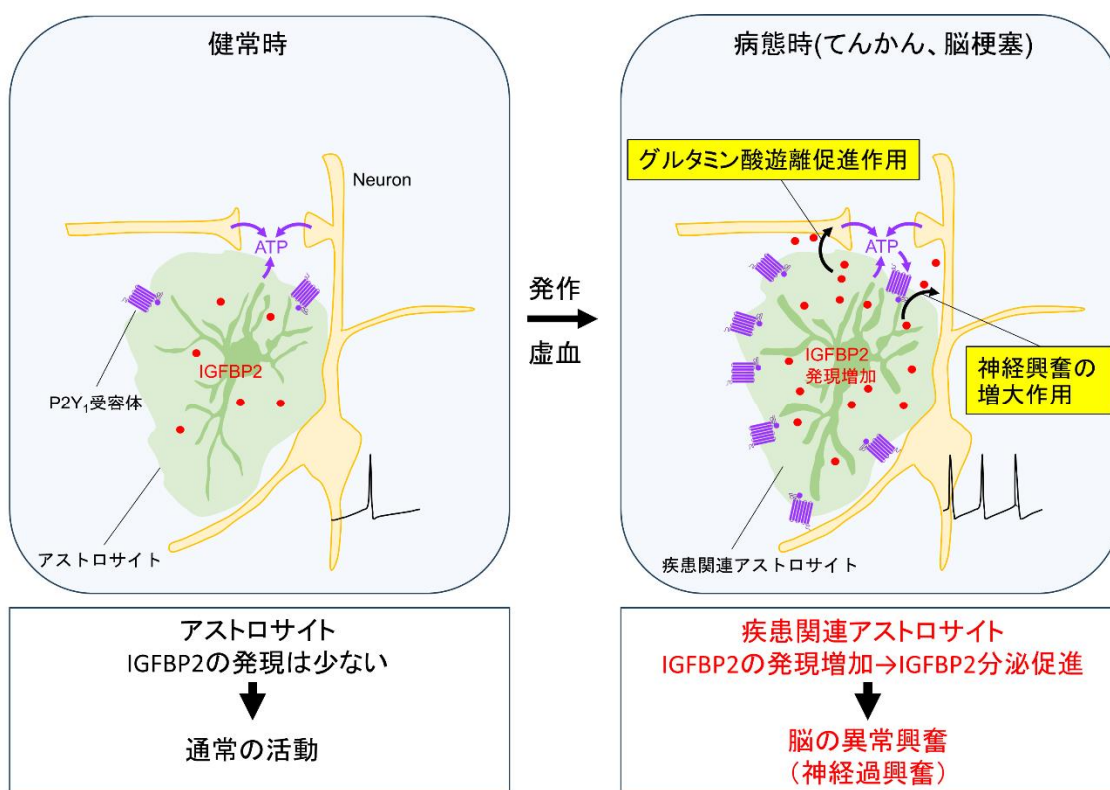


図 4. 疾患関連アストロサイト (P2Y₁受容体過剰発現) は「IGFBP2」を介して脳を異常興奮 (神経過興奮) させ、種々の脳疾患を引き起こす。

用語解説

〔1〕 グリア細胞

グリア細胞は、中枢神経系に常在する非神経細胞であり、主にアストロサイト、オリゴデンドロサイト、ミクログリアから構成される。神経細胞のように電気的な興奮性は示さない。神経細胞を物理的に支持するだけでなく、脳の発達、神経活動の機能維持・調節、脳内環境の恒常性に関与している。脳の健康を保つために神経細胞とグリア細胞は相互に協調しながら働く。炎症や傷害などの内部環境の変化や環境物質などによって大きな変化を示す。

〔2〕 アストロサイト

アストロサイトはグリア細胞の一種。脳組織全般に存在し、神経細胞の物理的支持、栄養代謝供給、神経機能調節など、脳の生理機能維持を担う。脳外傷、脳卒中、てんかん、中枢神経感染症、神経変性疾患などのさまざまな病態時において反応性アストロサイトとなり、その形態・性質を変化させることで、病態において重要な役割を果たす。

〔3〕 P2Y₁ 受容体

細胞外 ATP あるいは ADP によって活性化される受容体の一つ。アストロサイトのみならず、神経細胞やミクログリアにも発現している。病態のみならず脳の発達にも寄与する重要な分子の一つ。活性化されると細胞内 Ca^{2+} 濃度が増加する。アルツハイマー病、脳梗塞、てんかんなどのさまざまな脳疾患においてアストロサイトの P2Y₁ 受容体及び P2Y₁ 受容体を介したシグナルが上昇することが知られている。

〔4〕 IGFBP2

インスリン様成長因子結合タンパク質の一つ。IGFBP2 はアストロサイトを豊富に発現する分泌性タンパク質。その作用標的としてインスリン様成長因子と、その受容体が知られている。最近の研究により、神経発達や記憶メカニズムにも関わることが明らかになっている。

発表者・研究者情報

山梨大学 大学院総合研究部 医学域 (医学部薬理学講座/山梨 GLIA センター)

教授 小泉 修一 (共同責任著者)

教授 繁富 英治 (共同責任著者)

准教授 (研究当時) 篠崎 陽一 (現 東京都医学総合研究所 副参事研究員)

助教 佐野 史和 (小児科学講座)

医学科学生 (研究当時) 鈴木 秀明 (現 山梨県立中央病院 初期研修医)

修士課程学生 (研究当時) 平山 幸歩

修士課程学生 長井 勇気

山梨大学 大学院総合研究部 医学域 (医学部脳神経外科学講座/山梨 GLIA センター)

教授 木内 博之

准教授 吉岡 秀幸

大学院生 舘岡 達 (現 助教)

九州大学 大学院薬学研究院 薬理学分野/ライフイノベーション分野

教授 津田 誠

大学院生 (研究当時) 吉原 康平

助教 古賀 啓祐 (現 兵庫医科大学 医学部 神経生理学研究室)

慶應義塾大学 医学部 先端医科学研究所 脳科学研究部門

教授 田中 謙二

東京大学 大学院医学系研究科 脳神経医学専攻 基礎神経医学講座 神経生化学分野

教授 尾藤 晴彦

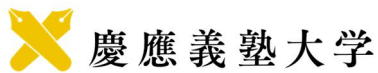
論文情報

論文タイトル: Disease-relevant upregulation of P2Y₁ receptor in astrocytes enhances neuronal excitability via IGFBP2

著者名: Eiji Shigetomi*#, Hideaki Suzuki#, Yukiho J. Hirayama, Fumikazu Sano, Yuki Nagai, Kohei Yoshihara, Keisuke Koga, Toru Tateoka, Hideyuki Yoshioka, Youichi Shinozaki, Hiroyuki Kinouchi, Kenji F. Tanaka, Haruhiko Bito, Makoto Tsuda & Schuichi Koizumi*. *責任著者。# 共同筆頭著者。

掲載誌: Nature Communications

DOI: 10.1038/s41467-024-50190-7



問い合わせ先

＜研究に関する問い合わせ＞

国立大学法人山梨大学 大学院総合研究部 医学域 （医学部薬理学講座/山梨 GLIA センター）

教授 小泉 修一（コイズミ シュウイチ）

TEL：055-273-9503 E-mail：skoizumi@yamanashi.ac.jp

教授 繁富 英治（シゲトミ エイジ）

TEL：055-273-9504 E-mail：eshigetomi@yamanashi.ac.jp

＜報道に関する問い合わせ＞

国立大学法人山梨大学 総務企画部総務課広報・渉外室

TEL：055-220-8005, 8006 FAX：055-220-8799

E-mail：koho@yamanashi.ac.jp

国立大学法人九州大学 広報課

TEL：092-802-2130 FAX：092-802-2139

E-mail：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課：飯塚・岸

TEL：03-5363-3611 FAX：03-5363-3612

E-mail：med-koho@adst.keio.ac.jp

国立大学法人東京大学 大学院医学系研究科 総務チーム

TEL：03-5841-3304 FAX：03-5841-8585

E-mail：ishomu@m.u-tokyo.ac.jp