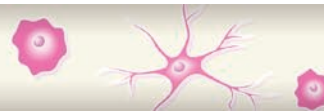


# The brain's garbage men

## 脳内の掃除屋

Helmut Kettenmann



ミクログリア細胞は脳内の免疫を担っており、疾患や損傷によって活性化される。これらの細胞にスイッチが入って、損傷した細胞や細胞の残骸を除去するようになる仕組みが、新たな知見によってわかってきた。

Nature Vol.446 (987-988) / 26 April 2007

脳の機能とは、ニューロン（神経細胞）からなるネットワークの活動だと一般にとらえられている。そのため、脳の機能不全や障害は、ニューロンの減少や機能異常でこのネットワークが乱れることによって起こると考えられている。しかし、脳にはニューロン以外にグリアとよばれる細胞も存在し、ヒトではグリア細胞の数のほうがニューロンの数よりも多い。脳の疾患研究では、グリア細胞のうちミクログリアという種類の細胞が、あらゆる脳損傷を感知するセンサー役として注目されている。例えば、損傷への反応としてミクログリアが活性化され、結果的にこれらの細胞が免疫細胞と相互作用したり、損傷部位へ能動的に移動したり、炎症誘発物質を放出したり、損傷した細胞や細胞のかけらを食作用によって飲み込んだりする。Nature 4月26日号 1091 ページ<sup>1</sup>で小泉修一たちは、ミクログリアが特定種類の細胞膜受容体を発現しており、これらの受容体はプリン受容体ファミリーの一群であること、食作用活動に関与していることを報告している。

プリン受容体ファミリー（プリン化合物によって活性化される受容体群）の仲間は一般に、ヌクレオチドであるATPによって活性化される。ATPは細胞内のエネルギー伝達物質としてだけでなく、細胞外のシグナル伝達分子としての役目も果たしている。ニューロンや星状膠細胞（ミクログリアとは別の種類のグリア細胞）は普通にATPを放出するが、病気の状態であれば損傷した細胞はいずれもATPを放出することができる。

これまで少なくとも15種類のプリン受容体が見つかっており、これらは2つのグループに分けられている。1つはP2Xイオンチャネル受容体群、もう1つはP2Y代謝調節型（非イオンチャネル型）の7回膜貫通型ドメイン受容体群である。ミクログリアは2つのグループのそれぞれについて数種類の受容体を発現しており、これらの受容体は細胞の休止状態と活性化状態の両方でさまざまな機能を制御している。P2Y<sub>12</sub>受容体は、生きた動物での画像解析研究によって<sup>2,3</sup>、ミクログリアの伸ばす突起の運動に不可欠な制御因子として見つかった。この受容体は、脳の損傷後にミクログリアが活性化されると下方制御されて減少する。

小泉たち<sup>1</sup>は今回、P2Y<sub>6</sub>受容体がP2Y<sub>12</sub>受容体とは逆であることを報告している。つまり、脳が損傷するとP2Y<sub>6</sub>受容体は上方制御されて増加し、この受容体の活性化が食作用を引き起こすのである（図1）。小泉たちは、培養で増殖させたミクログリアを、P2Y<sub>6</sub>に特異的な作動薬（UDPヌクレオチド）で刺激すると、蛍光標識した粒子を飲み込むことを見つけた。次に、海馬領域に損傷を生じさせるカイニン酸をマウスの脳内に注入して、生じた細胞死について調べたところ、活性化したミクログリアでP2Y<sub>6</sub>受容体の発現が増大していた。

小泉たちは、カイニン酸で引き起こした損傷に反応して、UTPの量が増大することも見つけた。そのため彼らは、UTPとその分解産物であるUDPが、P2Y<sub>6</sub>受容体に結合する天然のリガンドなのではないかと推

測している。そしてまた、損傷した細胞からはATPもUTPも放出されるが、ATPとUTPはそれぞれミクログリアの別の機能に関与していると、小泉たちは考えている。ATPはP2Y<sub>12</sub>受容体を介して細胞の運動性を制御しており（ほかのプリン受容体を經由する活性化過程の後半での可能性が考えられる）、一方、UTPはP2Y<sub>6</sub>受容体を介して食作用を引き起こす。つまり、ATPは損傷した細胞が発する「私を見つけて」というシグナルをミクログリアに伝えて変化させているらしく、UTPは「私を食べて」というメッセージをミクログリアに伝えて活性化させているのである。

小泉たちの今回の知見<sup>1</sup>から、ヌクレオチドとプリン受容体が、ミクログリアの機能を制御するスイッチ機構の大事な部分を担っていることがわかる。プリン受容体は、例えば腫瘍壊死因子 $\alpha$ やインターロイキン-6などの炎症誘発分子の放出など、ミクログリアのほかの活性も制御している<sup>4</sup>（図1）。しかし、これらの受容体だけがミクログリアの活性を制御しているわけではない。ミクログリアのほかの機能（移動など）は、ほかのいくつかの因子類によって制御されている。例えば脳損傷のあと、変性した細胞層へのミクログリアの移動には、CXCR3というタンパク質が関与している<sup>5</sup>。CXCR3の欠損した動物では、ミクログリアの移動・浸潤がうまくいかないだけでなく、電気的入力喪失のために機能していないニューロン突起の除去もうまくできなくなる。したがって、ミクログリアは細胞全体だけでなく細胞の一部の除去もできるとみられる<sup>1,5</sup>。

P2Y<sub>6</sub>受容体がミクログリアの食作用に介在していると今回わかった<sup>1</sup>ことで、脳疾患においてミクログリアの活性を妨げる治療薬の開発に道が開けるかもしれない。しかし、ミクログリアの活性化がニューロンの変性と再生の過程に有益なことなのかどうかについては、まだ議論中である。例えば、ニューロンの新しい突起が芽生えて新たな結合を形成するためには、電気的入力を喪失したニューロン突起を除去することが必要なのかもしれない。同じように、取り返しのつかないほど損傷した細胞は、新生ニューロンのスペースを作り出すために取り除く必要があるのかもしれない。その一方で、ミクログリアの活性化を部分的に抑制すると、

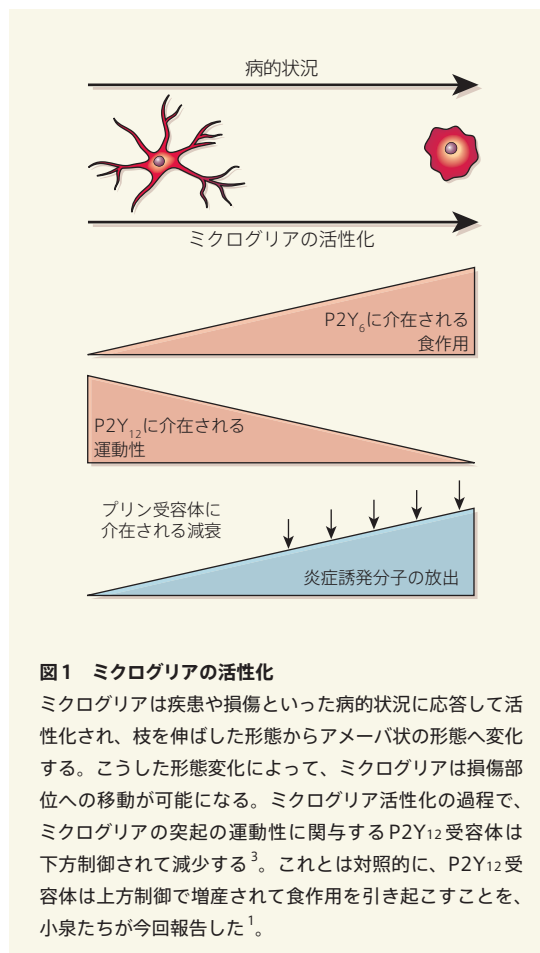


図1 ミクログリアの活性化

ミクログリアは疾患や損傷といった病的状況に応答して活性化され、枝を伸ばした形態からアメーバ状の形態へ変化する。こうした形態変化によって、ミクログリアは損傷部位への移動が可能になる。ミクログリア活性化の過程で、ミクログリアの突起の運動性に関与するP2Y<sub>12</sub>受容体は下方制御されて減少する<sup>3</sup>。これとは対照的に、P2Y<sub>12</sub>受容体は上方制御で増産されて食作用を引き起こすことを、小泉たちが今回報告した<sup>1</sup>。

実験的自己免疫性脳脊髄炎の症状の発生が抑えられることから、ミクログリアは何らかの状況下では脳損傷を拡大させる可能性があると考えられる<sup>6</sup>。しかしとなく、はっきりしていることが1つある。それは、ミクログリアによる不要の反応から脳を守る必要があるため、ミクログリアの活性化、とりわけ食作用の活性は厳しく統制されているに違いない、ということだ。 ■

Helmut Kettenmann, マックス・デルブリュック分子医学センター (独)

1. Koizumi, S. et al. *Nature* **446**, 1091-1095 (2007).
2. Honda, S. et al. *J. Neurosci.* **21**, 1975-1982 (2001).
3. Haynes, S. E. et al. *Nature Neurosci.* **12**, 1512-1519 (2006).
4. FaÄnrbler, K. & Kettenmann, H. *Pflügers Arch.* **452**, 615-621 (2006).
5. Rappert, A. et al. *J. Neurosci.* **24**, 8500-8509 (2004).
6. Heppner, F. L. et al. *Nature Med.* **11**, 146-152 (2005).