

報道関係各位

2019 年 7 月 29 日

国立大学法人 東京医科歯科大学

## 「 ミクログリアのCav2.2カルシウムチャネルの神経炎症における役割を解明 」 — 老化に伴う脳内神経炎症遷延化の改善方法へ道 —

### 【ポイント】

- 老齢マウスの脳において、自然免疫系<sup>\*1</sup>で主要な働きをするミクログリアの M2 型<sup>\*2</sup>への移行が阻害されていることが明らかになりました。
- ミクログリアの N 型(Cav2.2)カルシウムチャネル<sup>\*3</sup>を阻害すると M2 型への移行が促進されました。
- 老齢マウスでミクログリア特異的に Cav2.2 カルシウムチャネルの発現を抑制すると、老化に伴う神経炎症の遷延化が抑制されました。

本研究の知見は、老化に伴う神経炎症の遷延化を緩和する新たな方法の開発に貢献することが期待されます。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科細胞薬理学分野の田邊勉教授、三枝弘尚助教、ハンツラ スンタラポーシ大学大学院生らの研究グループは、ミクログリアに発現する N 型カルシウムチャネル(Cav2.2)が老化に伴う神経炎症において果たしている役割をつきとめました。この研究は運営費交付金及び文部科学省の科学研究費補助金の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 Cell Calcium に、2019 年 7 月 26 日にオンライン版で発表されました。

### 【研究の背景】

老化によって脳の神経炎症が重篤化、遷延化することが知られています(図1)。そして、この状況がアルツハイマー病等の神経変性疾患の病態に関与する可能性が以前から示唆されています。現在、この加齢に伴う炎症反応(Inflammaging)は自然免疫系の活性亢進の関与が、その原因として考えられており、特に、脳内の自然免疫に関わる主要な細胞であるミクログリアの活性化パターンの変化の重要性が示唆されています。また、最近、ミクログリアにおいてカルシウムチャネルが重要な機能を持っていることも明らかになってきました。本研究ではミクログリアの N 型カルシウムチャネルがこの加齢に伴う炎症反応においてどのように関与するのか検討しました。

### 【研究成果の概要】

本研究グループは、まず、ミクログリア由来細胞株において N 型カルシウムチャネル阻害剤が M2 型活性化

を促進することを明らかにしました。次に加齢がミクログリアの活性化に及ぼす影響を調べるために、野生型若

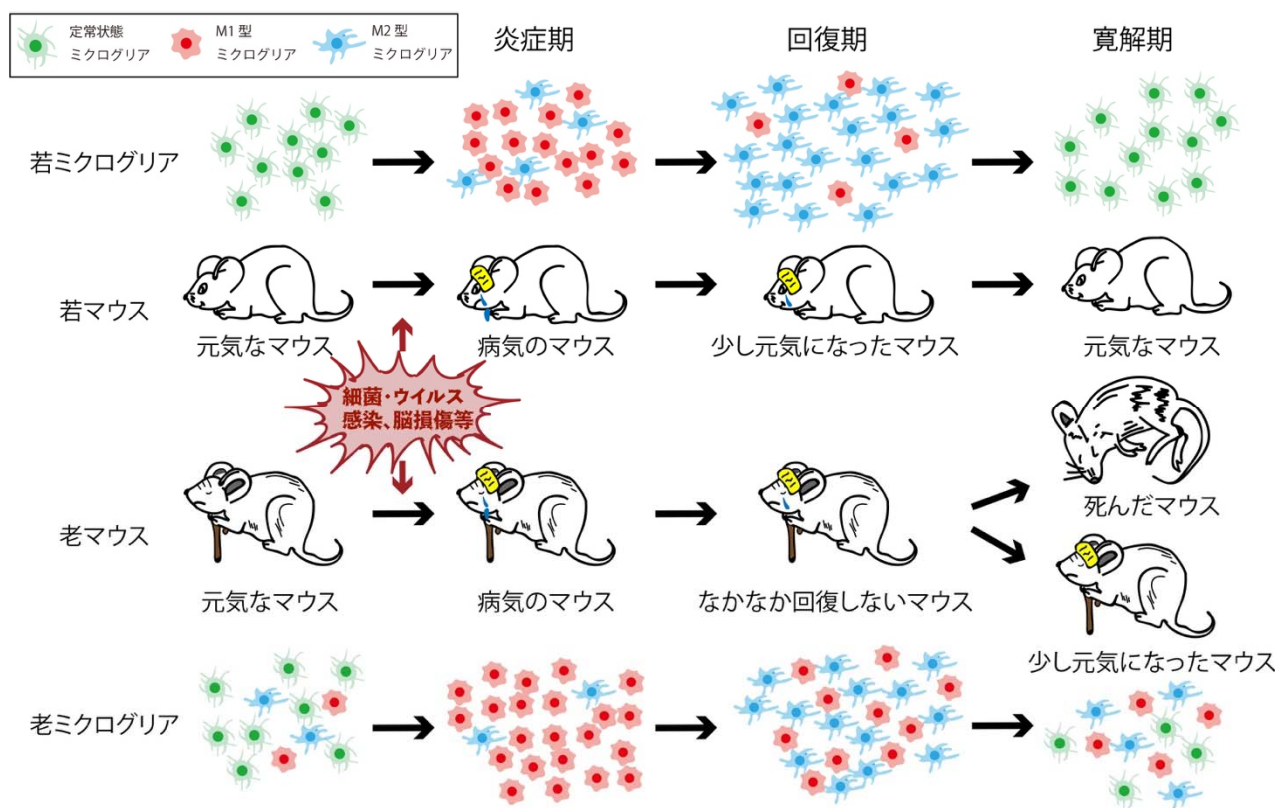


図1 老齡マウスにおける神経炎症遷延化と想定されるミクログリアの活性化パターン

老齡マウスミクログリアにおいては炎症促進性の M1 型活性化が起こりやすくなり、抗炎症作用に関わる M2 型活性化が起きにくくなる。その結果、神経炎症の重篤化、遷延化をもたらすと考えられる。

齡マウスと野生型老齡マウスの脳からミクログリアを単離して培養し、M1 型活性化および M2 型活性化を誘導しました。その結果、老齡マウス由来ミクログリアでは M1 型活性化のマーカの発現を示す細胞が若齡のミクログリアより多く認められましたが、M2 型活性化を示す細胞については、老齡マウス由来の方が少ない傾向にありました。この加齢による M2 型活性化の抑制が N 型チャネルの発現抑制により回復できるかどうかを調べるために、本研究グループが以前作製したミクログリア特異的に Cav2.2 の発現を抑制できるトランスジェニックマウス (Cav2.2KD マウスと略) を用いて同様のミクログリア培養実験を行った結果、予想どおり老齡 Cav2.2KD マウス由来ミクログリアは、野生型に比べて M2 型活性化を示す細胞が多くなることを見出されました (図 2)。さらに、加齢による M2 型活性化の抑制がマウス個体にどのような影響を及ぼすのかを明らかにするために、老齡野生型マウスと老齡 Cav2.2KD マウスに低用量リポポリサッカライド (LPS) を投与してその後の行動を経時的に観察しましたところ、LPS の投与で誘導される抑うつ様行動<sup>\*4</sup> が、Cav2.2KD マウスでは野生型に比べて回復が早い傾向にあることが明らかになりました。

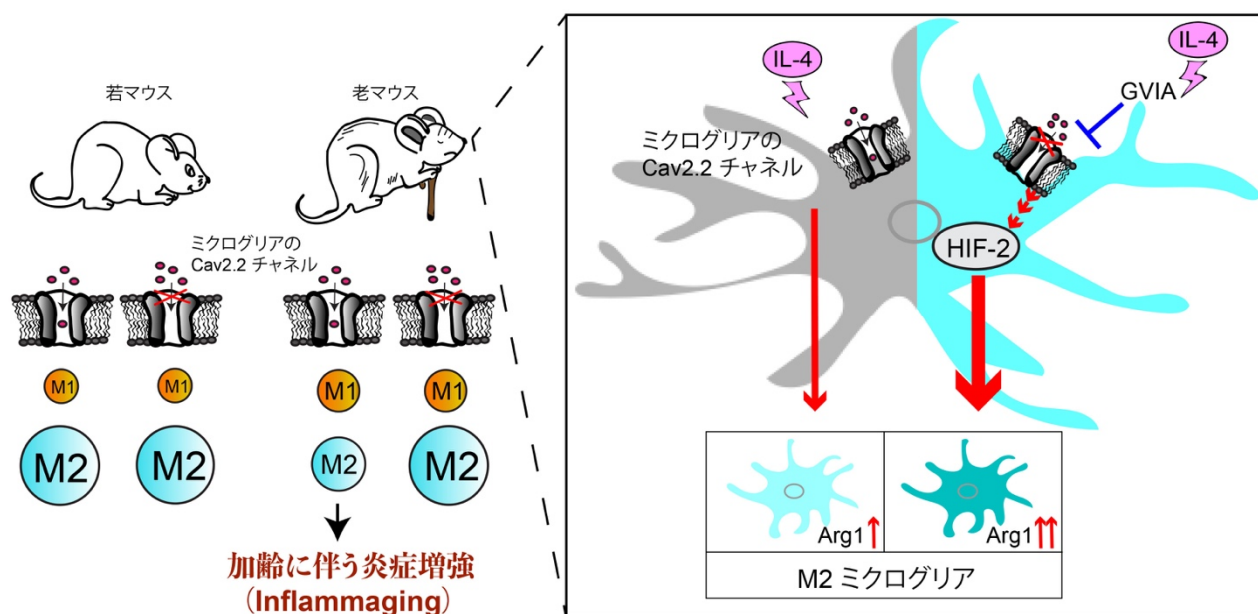


図2 ミクログリアの N 型(Cav2.2)カルシウムチャネルの阻害により M2 型活性化が促進される。

老齢化マウスミクログリアにおいては M1 型活性化が若齢マウスより亢進していて、さらに M2 型への変換は抑制されている(左パネル)。その結果として神経炎症の遷延化をもたらす。しかし、Cav2.2 チャネルの阻害によりその状況が改善される。ミクログリアの N 型カルシウムチャネルを阻害すると転写因子 HIF-2 を介して M2 活性化マーカー遺伝子(Arg1)の発現が増大する(右パネル)。

### 【研究成果の意義】

本研究の結果、ミクログリアの N 型カルシウムチャネルはミクログリアの M2 型活性化を通常抑制する機能があることが明らかにされました。そして、ミクログリアの N 型カルシウムチャネルを阻害することにより加齢に伴う神経炎症が軽減するものと考えられます。これは最近本研究グループが明らかにしたミクログリアの L 型カルシウムチャネル(Cav1.2)が通常ミクログリアの M1 型活性化を抑制し、M2 型活性化を促進すること<sup>\*5</sup>と拮抗する機能であると考えられます(図3)。将来的には、これらのミクログリアに発現するカルシウムチャネルの活性制御を基盤とした神経炎症の制御方法の開発へ繋がることが期待されます。本研究グループはこれまでに、N 型カルシウムチャネルのノックアウトマウス(Cav2.2KO マウス)において神経障害性疼痛の症状である痛覚過敏とアロディニアが抑制されること、そしてミクログリア特異的 N 型カルシウムチャネルノックダウンマウス(Cav2.2KD マウス)において、アロディニアが抑制されることを報告しています。そして N 型カルシウムチャネル阻害薬は、現在、神経障害性疼痛治療の第一選択薬として臨床的に用いられています。

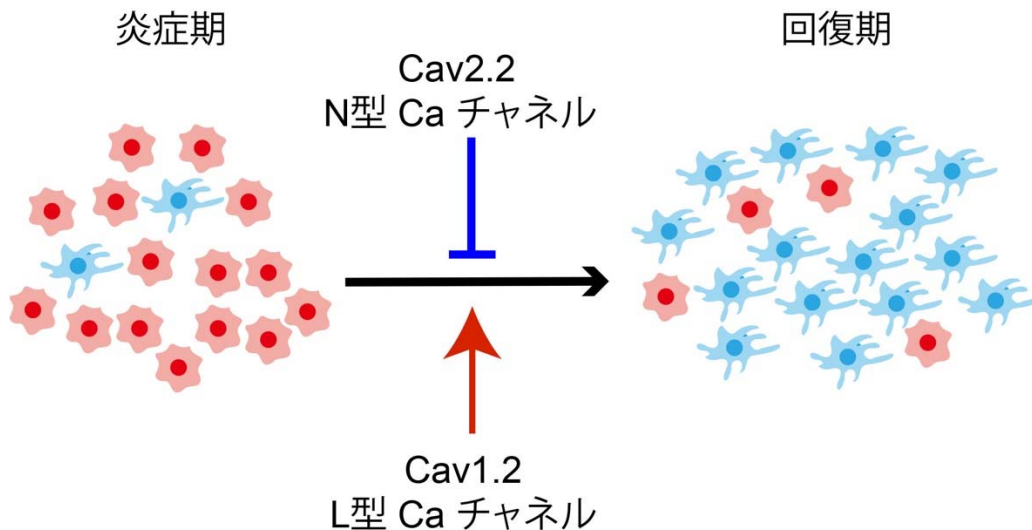


図3 ミクログリアの N 型カルシウムチャンネル(Cav2.2)と L 型カルシウムチャンネル(Cav1.2)はミクログリアの活性化において互いに拮抗的な作用を持つ。

#### 【用語解説】

##### \*1 自然免疫

免疫系は大きく自然免疫系と獲得免疫系に分類される。自然免疫は侵入してきた病原体やそれに感染した細胞を排除する仕組みで、主にマクロファージや樹状細胞等の食細胞が関わっている。脳においてはミクログリアが主要な自然免疫担当細胞である。

##### \*2 ミクログリア、M1型活性化、M2型活性化

ミクログリアは中枢神経系を構成する細胞の一つで、脳内全細胞の 10%程度存在する。ミクログリアは脳の恒常性維持に重要な細胞で、周囲の環境や刺激の種類に応じて異なった活性化状態を示し、神経細胞を障害したり、逆に保護的作用を示したりする。細菌の細胞膜構成成分である LPS やインターフェロン  $\gamma$  で刺激されると、炎症促進性(神経細胞障害性)の M1 型と呼ばれる活性化状態に移行し、サイトカインの一種 IL-4 等で刺激されると炎症抑制性(神経細胞保護的)の M2 型活性化状態を示す。

##### \*3 N 型カルシウムチャンネル

カルシウムチャンネルには電気生理学的特性や阻害剤に関する感受性の異なるいくつかのタイプが存在する。N 型カルシウムチャンネルはそのうちの一つで、神経細胞においては神経伝達物質放出の制御に関与することが知られている。貝毒  $\omega$ コトキシン GVIA により特異的に阻害される。

##### \*4 抑うつ様行動(depressive-like behavior)

マウスにおいて細菌感染を模した LPS の投与を行うと食餌量減少、体重減少、自発行動の低下、ホームケー

ジに侵入した他マウスへの関心低下といった一連の行動変化が認められる。これらを総称して抑うつ様行動 (depressive-like behavior)と呼んでいる。

\*5 Wang, X., Saegusa, H., Huntula, S. and Tanabe, T. (2019) Blockade of microglial Cav1.2  $\text{Ca}^{2+}$  channel exacerbates the symptoms in a Parkinson's disease model. *Scientific Reports* 9:9138.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-45681-3>

## 【論文情報】

掲載誌: Cell Calcium

論文タイトル: Involvement of N-type  $\text{Ca}^{2+}$  channel in microglial activation and its implications to aging-induced exaggerated cytokine response

## 【研究者プロフィール】

田邊 勉(タナベ ツトム) Tanabe Tsutomu  
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科  
細胞薬理学分野 教授

### ・研究領域

Ca チャネル、神経変性疾患



三枝 弘尚(サエグサ ヒロナオ) Saegusa Hironao  
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科  
細胞薬理学分野 助教

### ・研究領域

Ca チャネル、神経変性疾患



Huntula Soontaraporn (ハンツラ スンタラポーン)  
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科  
細胞薬理学分野 大学院生

### ・研究領域

Ca チャネル、ミクログリアの神経生物学



王 馨爽(オウ ケイソウ) Wang Xinshuang  
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科  
細胞薬理学分野 大学院生



・研究領域

Ca チャネル、神経炎症



【問い合わせ先】

＜研究に関すること＞

東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科  
細胞薬理学分野 氏名 田邊 勉(タナベ ツトム)  
TEL:03-5803-5168 FAX:03-5803-0122  
E-mail:t-tanabe.mphm@tmd.ac.jp

＜報道に関すること＞

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係  
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45  
TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272  
E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp