

報道関係者各位

国立大学法人 筑波大学

血液中のインターロイキン 17A 過剰は脳のミクログリア活性を低下させる ～ASDなど精神・神経系疾患治療への道標～

精神・神経系疾患の発症や病態に免疫系が重要な役割を果たしていることが分かってきました。特にヘルパーT細胞17(Th17細胞)による免疫反応は、自閉スペクトラム症(ASD)や統合失調症、うつ病などの病態に関与することが多くの臨床研究から示唆されています。これらの患者の中枢神経系ではニューロンの配列・層構造の異常やシナプスの密度・形態の変化などが認められ、機能異常の基盤となっていると考えられますが、Th17細胞がどのように寄与しているかの理解は進んでいません。

Th17細胞は腸の粘膜に多く存在し、インターロイキン(interleukin; IL-)IL-17A産生細胞として同定されました。ASD患者では血中IL-17A濃度が上昇しており、IL-17Aレベルと重症度が相関することが報告されています。ASDは、コミュニケーションが上手くできず、興味や活動が偏るなどの特徴を持つ発達障害で、認知脳機能障害を伴います。本研究では、血液中のIL-17A濃度が慢性的に高いモデルマウスを作製し、中枢神経系の変化と行動への影響を解析しました。

脳には血液脳関門というバリアがあり、血液中の異物が脳内に入ることを防いでいます。血液脳関門を構成する細胞(アストロサイト)は血管と神経細胞の間にあり、中枢神経系に入る分子を監視する役割があります。このため、アストロサイトがIL-17Aの濃度変化を検知し、活性化するのではないかと推測し、研究を進めました。そして、脳の中でも記憶の形成に重要な海馬に注目して解析を行いました。その結果、当初の仮説に反し、モデルマウスの海馬アストロサイトの密度や形態には大きな変化は認められませんでした。一方、海馬の歯状回と呼ばれる部位の脳内免疫細胞(ミクログリア)の密度が顕著に減少し、その活性も低下していることを見出しました。

本研究で、免疫分子IL-17Aが精神・神経系疾患における中枢神経系の器質的異常を引き起こすメカニズムの一端が明らかになりました。ミクログリアを標的とした治療薬の開発や、自己免疫疾患治療薬として確立しているIL-17A抗体などの精神・神経系疾患予防および治療への応用が期待されます。

研究代表者

筑波大学 医学医療系

佐々木哲也 助教

武井 陽介 教授

研究の背景

精神・神経系疾患の病態生理において、免疫系が重要な役割を果たしていることを示す知見が集まっています。特にヘルパーT細胞17(Th17細胞)^{注1)}による免疫反応は自閉スペクトラム症(ASD)^{注2)}、統合失調症、うつ病などの病態に関与することが多くの臨床研究から示唆されています。これらの患者の中枢神経系では神経細胞の配列・層構造の異常、シナプスの密度・形態変化などが認められ、機能異常の基盤となっていると考えられます。しかし、体内の免疫反応がどのような過程を経て神経系に器質的変化を引き起こすのか不明な点が多く、Th17細胞の寄与については理解が進んでいません。

インターロイキン(interleukin; IL-)17A^{注3)}は炎症性サイトカインの一つで、標的細胞の抗菌ペプチド、サイトカイン、ケモカインの発現を誘導し、炎症応答を惹起させます。IL-17A産生細胞として同定されたCD4⁺ヘルパーT細胞の一つであるTh17細胞は、腸管の粘膜固有層に多く存在し、細菌や真菌の感染に対する防御反応、関節リウマチや多発性硬化症などの炎症性自己免疫疾患の病態形成に関与しています。Th17細胞はIL-6とTGF- β の共刺激によってナイーブ(未分化な)T細胞から分化誘導されます(図1左)。その際、転写因子であるレチノイン酸オーファン受容体因子関連核内受容体 γ t (retinoic acid receptor-related orphan nuclear receptor gamma t; ROR γ t)の発現がTh17分化に必須です。

血中IL-17Aの慢性高値により、マウスの脳血流量が低下し、認知機能低下が観察されることが報告されています。しかし、血中IL-17Aの慢性的高値が中枢神経系の神経細胞やグリア細胞に対してどのような影響を与えるかは不明のままです。研究グループでは、T細胞特異的にROR γ tを過剰発現するトランスジェニック(Tg)マウス(図1右)をモデルとして、IL-17Aの上昇による中枢神経系の変化と行動への影響を解析しました。

研究内容と成果

CD2プロモーター下でROR γ tを過剰発現するTgマウスは、筑波大学医学医療系/解剖学・発生学研究室(高橋智教授)で作製されました。先行研究により、ポリクローナル形質細胞増加症及び自己抗体産生の誘導が報告されています。腸管組織における*IL17A*の発現量を定量PCRで比較したところ、本Tgマウスは野生型マウスと比べて発現量が約7倍高く、さらに血清中のIL-17A濃度が3倍以上高いことが確認されました。これらの結果から、本TgマウスではTh17細胞への分化過剰およびIL-17Aの発現増加が起きていることが確認されました(図1右)。

恒常的なIL-17A産生過剰状態が中枢神経系に及ぼす影響を解析するため、成体の雄ROR γ t Tgマウス脳を用いて解析を試みました。通常、脳は血液脳関門というバリアで保護されており、脳内と血液中の物質交換が制限されています。血液脳関門を構成するアストロサイト^{注4)}は血管と神経細胞の間に位置し、中枢神経系に入る分子を監視する役割があります。当初、アストロサイトがIL-17Aの濃度変化を検知するのではないかと推測しましたが、本Tgマウスの海馬アストロサイトの密度と形態に大きな変化は認められませんでした。一方、海馬の入り口に位置し、海馬への神経信号を海馬内へ送る役割を果たす歯状回のみクログリア^{注5)}(マクロファージと似た機能をもつ脳内免疫細胞)の密度が野生型マウスと比較して約60%に減少しており、さらにミクログリアの細胞体サイズの縮小と突起の繊細化が認められました(図1右)。これらは、ミクログリア/マクロファージのマーカー分子であるiba1(別名: Allograft Inflammatory Factor 1)陽性領域が、野生型マウスと比較して約55%に低下していることにより定量的に示されました。

ミクログリアはIL-17A受容体を発現しており、その活性状態は神経幹細胞に影響を与えて神経新生を減少させたり、神経回路の形成・除去に重要な役割を果たしたりします。研究グループでは、ROR γ t Tg

マウスのミクログリアの脳内表現型に關する免疫制御系の詳細を解明するため、遺伝子発現解析や IL-17 受容体の発現状態の解析を進めています。

今後の展開

本研究で、血清中の IL-17A の恒常的過剰により、記憶の形成に重要な海馬歯状回のミクログリアの密度が減少し、さらに活性状態が低下することがわかりました。脳内の免疫系ではミクログリアが重要な役割を果たします。うつ病や統合失調症の患者では、ミクログリアの活性状態の変化による炎症機序の変調が報告されています。これらの疾患患者では、血液中や髄液中でも炎症性サイトカインが上昇しています。また ASD 患者では血中 IL-17A 濃度が上昇しており、IL-17A レベルと重症度が相関することが報告されています。本研究が、ミクログリアを標的とした創薬研究や既存の自己免疫疾患治療薬である IL-17A 抗体の精神・神経系疾患予防・治療への応用の手がかりとなることを期待しています。

参考図

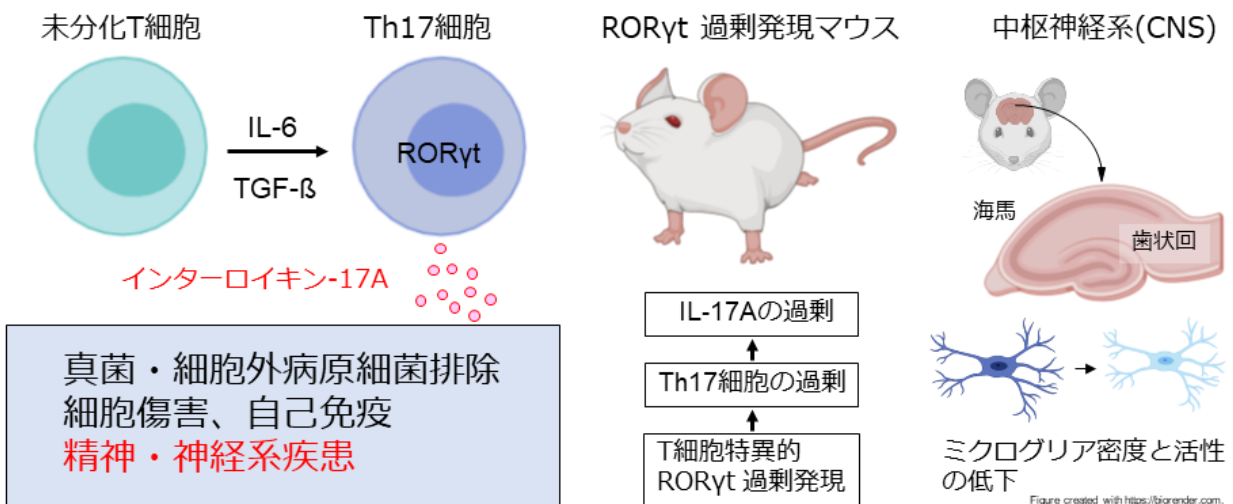


図 1. (左) Th17 細胞の分化 Th17 細胞は、IL-6 と TGF-β の共刺激によって未分化 T 細胞から分化誘導される。転写調節因子であるレチノイン酸オーファン受容体因子関連核内受容体 γt (retinoic acid receptor-related orphan nuclear receptor gamma t; ROR γt) の発現が Th17 細胞分化に必須である。(右) T 細胞特異的 ROR γt 過剰発現マウス ROR γt を過剰発現させた遺伝子改変マウスでは Th17 細胞が過剰に誘導され、その結果血清中の IL-17A 濃度が高くなる。このマウスでは記憶の形成に重要な海馬歯状回のミクログリアの密度と活性状態が減少していた。

用語解説

- 注 1) Th17 細胞 (ヘルパー T 細胞 17) インターロイキン(interleukin; IL-)IL-17A 産生細胞として同定された CD4⁺ヘルパー T 細胞の一つ。細菌や真菌の感染に対する防御反応、関節リウマチや多発性硬化症などの炎症性自己免疫疾患の病態形成に關与することが知られている。
- 注 2) 自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder; ASD) コミュニケーションの障害と常同的行動(手をひらひらさせる、飛び跳ねるなど)によって特徴づけられる障害で、3 歳頃までに診断がなされる。多くの遺伝的・環境的要因が複雑に關与して起こる生まれつきの脳機能障害で、有病

率は人口の1%を超えるとされる。その発症メカニズムに基づいた治療法の確立が望まれている。

注3) インターロイキン 17A (IL-17A) 分子量約 21kDa の糖タンパク質で、1995 年に新しいサイトカインとして発見された。自己免疫疾患、アレルギー反応、感染防御に重要な役割を果たしていることが分かっている。

注4) アストロサイト (Astrocyte) 中枢神経系に存在するグリア細胞の一種で、星状膠細胞とも呼ばれる。アストロサイトの多数の突起の間に神経線維が走行している。アストロサイトは脳の血管基底膜に突起を接しており、血液脳関門の閉鎖機能の維持に寄与している。

注5) ミクログリア (Microglia) 中枢神経系のグリア細胞の一種でマクロファージと似た特性を持つ免疫系細胞。アストロサイトやオリゴデンドロサイトと異なり、卵黄嚢の前駆細胞に起源を持つ。

研究資金

本研究は、日本学術振興会・科学研究費補助金、公益財団法人 先進医薬研究振興財団、武田科学振興財団、内藤記念科学振興財団、金原一郎記念医学医療振興財団、自然科学大学間連携推進機構、日本医療研究開発機構の助成によって実施されました。本研究の一部は、筑波大学オープンファシリティー推進室のサポートの下で行われました。

掲載論文

【題 名】 Effects of ROR γ t overexpression on the murine central nervous system

(T 細胞特異的 ROR γ t 過剰発現が中枢神経系にもたらす効果)

【著者名】 Tetsuya Sasaki, Rei Nagata, Satoru Takahashi, Yosuke Takei

【掲載誌】 Neuropsychopharmacology report

【掲載日】 2021 年 2 月 6 日

【DOI】 10.1111/NPR2.12162

問い合わせ先

佐々木哲也(ささき てつや) 助教

武井陽介(たけい ようすけ) 教授

筑波大学医学医療系 生命医科学域 解剖学・神経科学研究室

URL: <https://www.neurosci.tsukuba.ac.jp/~takeilab/>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報室

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp