



平成 29 年 9 月 28 日

体内時計が血液脳関門の維持に重要であることを発見

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（医）の宝田剛志准教授と金沢大学・日本大学の共同研究グループは、体内時計システムの構成因子の欠損が、脳血管周囲に存在するペリサイトの機能破綻を起こすことで、血液脳関門^[1]の恒常性維持機能を減弱させることを見出しました。成果は9月14日、国際科学誌「*Journal of Neuroscience*」の Research Article として掲載されました。

いくつかの中樞神経疾患では睡眠障害を合併することが知られています。睡眠・覚醒リズムを担う体内時計システム構成因子が脳血管の恒常性維持に重要であることを見出した本研究成果は、中樞神経疾患の病態解明に重要な知見を与えることが期待されます。

<背景>

睡眠・覚醒リズムや、成長ホルモン分泌のタイミングなどに代表されるように、多くの生命現象は約24時間周期のリズム(概日リズム)を刻みます。これらのリズムは、ほぼ全ての生物が体の中に備えている体内時計と呼ばれるシステムによって生み出されています。体内時計を動かしているのは、時計の部品ともいえる「時計遺伝子」と呼ばれる遺伝子産物の活性のリズムであることが知られています。一方で、いくつかの中樞神経疾患、例えば、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患や、うつ病や統合失調症等の精神疾患では、睡眠障害を合併することが多く知られています。このようなことから、中樞神経疾患（脳の恒常性維持機能の破綻）と、体内時計システムの障害との間には関連性が指摘されていましたが、因果関係を含め、その実態は不明でした。

<業績>

本研究グループは、体内時計システムを構成する時計遺伝子の一つである *Bmal1* が欠損したマウスを作製し、正常マウスの脳組織と比較しました。その結果、*Bmal1* 分子を欠損したマウス（=*Bmal1* 欠損マウス）の脳組織では、グリア細胞^[2]の一種であるアストロサイトが異常に活性化していることを見出しました。通常アストロサイトは、多数の突起を伸ばし、シナプス(神経細胞間の情報伝達の間)や、脳血管を覆っています。正常な脳組織では、血液と脳組織の物質の移動を制限するシステム（=血液脳関門）が働いていますが、*Bmal1* を欠損したマウスでは、血管から脳実質側への物質移行が異常に亢進しており、血液脳関門の働きが減弱していることが分かりました（図1）。

血液脳関門を取り囲む細胞には、前述のアストロサイト以外に、ペリサイトが知られています。全身の血管周囲に存在するペリサイトは、それぞれの臓器での役割が知られていますが、脳組織では、血液脳関門の維持に重要であることが多数の研究より報告されています。*Bmal1* 分子を欠損したマウスにおいてペリサイトを観察してみると、その細胞数自



PRESS RELEASE

体には変化は認められませんでした。ペリサイトに発現する血液脳関門維持機能に重要な分子（PDGFR β など）が顕著に発現低下していることを突き止めました（図2）。

<見込まれる成果>

本研究成果から、体内時計システム構成因子の欠失が、ペリサイトの機能破綻を招くことで血液脳関門の恒常性維持機能を減弱させることが明らかとなりました。多くの中枢神経疾患では睡眠障害を併発することが知られています。体内時計システム構成因子と脳血管恒常性維持の関連性を見出した本研究成果は、中枢神経疾患の病態解明に重要な知見となると考えられます。特に、神経変性疾患であるアルツハイマー病では、血液脳関門の破綻やペリサイトの機能異常が報告されています。今後、時計遺伝子によるペリサイト制御メカニズムを明らかにすることで、新たな治療薬/治療方法の開発につながることを期待されます。

<論文情報等>

論文名：Disruption of Bmal1 impairs blood–brain barrier integrity via pericyte dysfunction.

掲載誌：Journal of Neuroscience

著者：Ryota Nakazato, Kenji Kawabe, Daisuke Yamada, Shinsuke Ikeno, Michihiro Mieda, Shigeki Shimba, Eiichi Hinoi, Yukio Yoneda and Takeshi Takarada

DOI：10.1523/JNEUROSCI.3639-16.2017

この研究は、文部科学省科学研究費補助金（新学術領域、グリアアセンブリによる脳機能発現の制御と病態）、および公益財団法人 中富健康科学振興財団の支援の下で行われました。

<お問い合わせ>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（医）

准教授 宝田 剛志

（電話番号）086-235-7407



PRESS RELEASE

<補足・用語説明>

[1] 血液脳関門

血液と脳組織の物質の交換を制限するシステム（Blood Brain Barrier, BBB）。血液脳関門は、血液中成分から神経細胞を守るバリア機能として働き、アミノ酸やグルコースなどには選択性を有し輸送されるが、多くの物質(薬物や毒素など)の自由な侵入を妨げている。脳血管内皮細胞の密着な結合がバリア機能の実態であり、内皮細胞をアストロサイトやペリサイトといった細胞が取り囲む構造をもつ。

[2] グリア細胞

脳を構成する神経細胞以外の細胞群であり、アストロサイト、ミクログリア、オリゴデンドロサイトなどが含まれる。グリア細胞は、神経細胞のように電気的な興奮性を示さないが、脳病態時に活性化されるなど、多彩な役割が知られている。

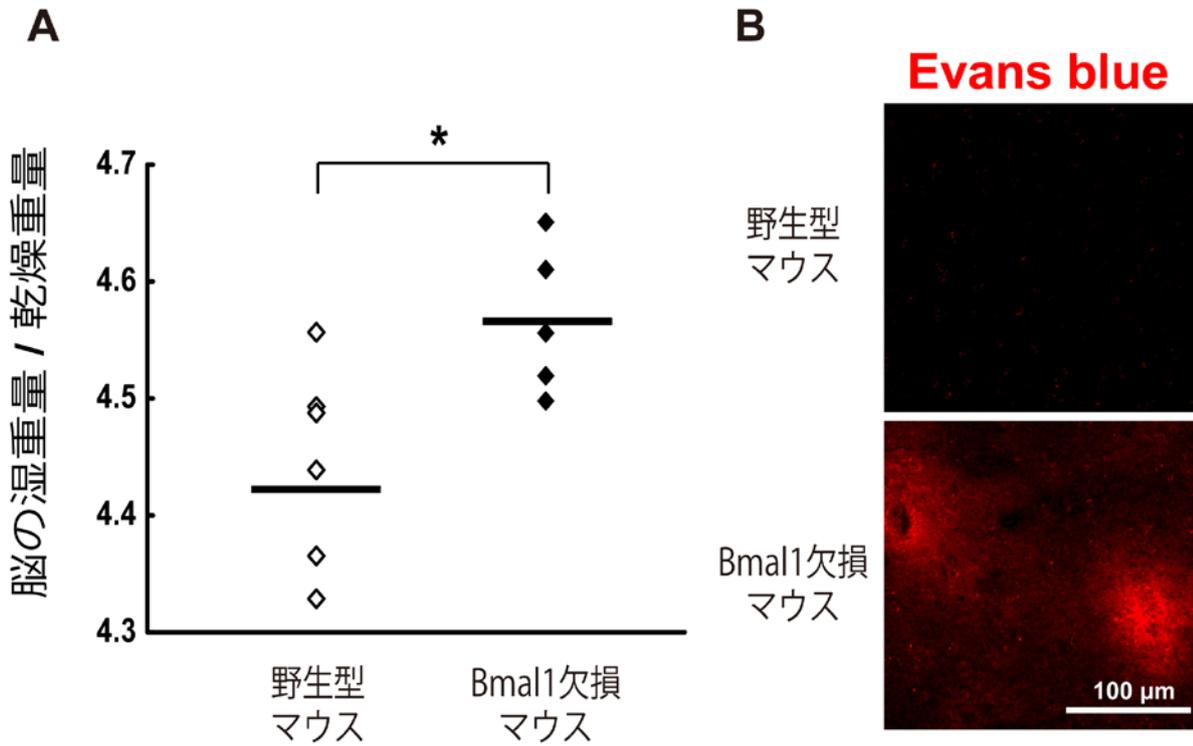


図 1

(A)マウス脳組織の湿重量と乾燥重量の比率。Bmal1 欠損マウスでは、脳浮腫が起きている。
 (B)マウスに Evans blue を投与した後の脳組織切片像。通常 Evans blue は脳血管を通過しないが、Bmal1 欠損マウスでは、脳実質側に Evans blue の漏れ込みが観察される。

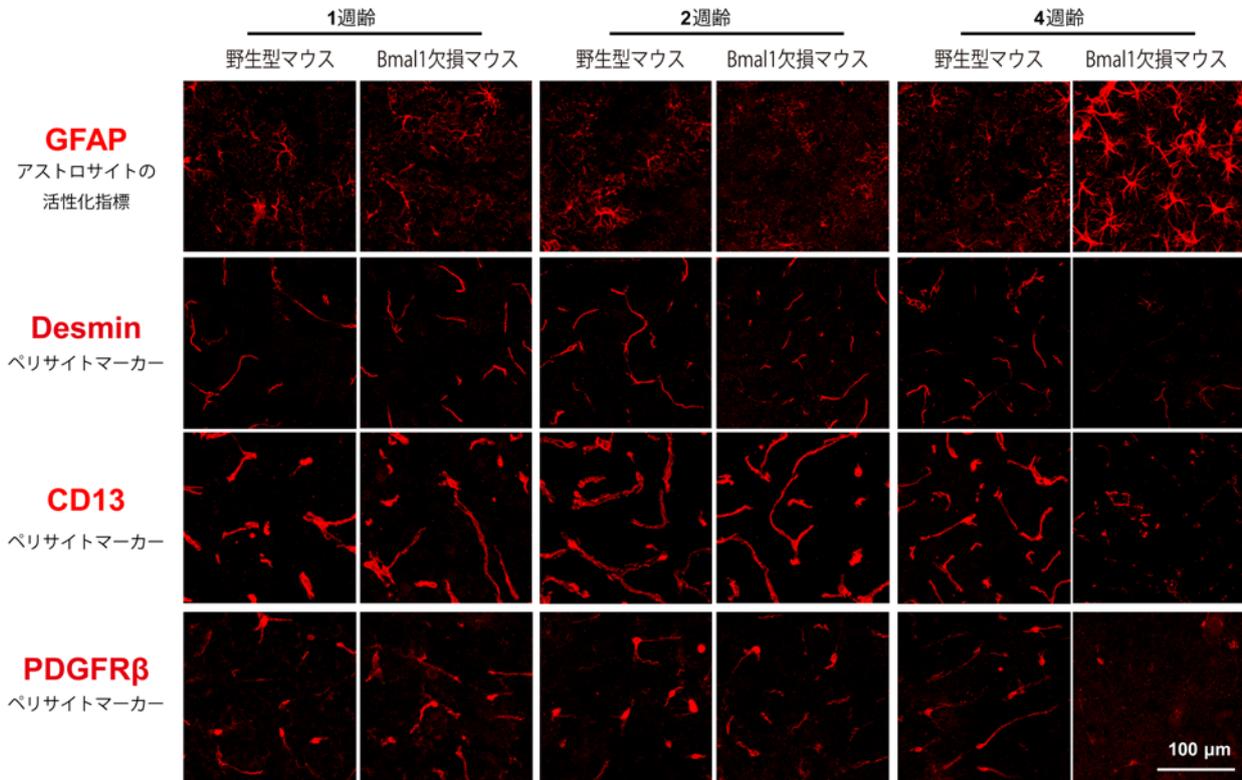


図 2

マウス大脳皮質での GFAP (アストロサイト)、Desmin (ペリサイト)、CD13 (ペリサイト)、PDGFRβ (ペリサイト) の発現。4 週齢の時点にて、Bmal1 欠損マウスではアストロサイトの異常活性化が観察される一方、ペリサイトのマーカ分子の発現が減弱している。1 週齢と 2 週齢では、変化が認められないことに注意。