

脳の免疫細胞ミクログリアが温度を感じて動くメカニズムを解明

ミクログリアは中枢神経にあるグリア細胞の一つで、中枢の免疫担当細胞として知られています。ミクログリアが温度依存的に活動することは知られていましたが、そのメカニズムは分かっていません。今回、自然科学研究機構 生理学研究所／生命創成探究センターの富永真琴教授は、西本れい岡山大学病院集中治療部医員（現岡山大学医学部客員研究員）、鍋倉淳一生理学研究所所長、Derouiche Sandra 元特任助教、江藤 圭助教（現北里大学医学部講師）らとの共同研究で、脳のミクログリアが **TRPV4 と呼ばれるイオンチャネルによって温度を感じて動くことをマウスにおいて明らかにしました。** 脳内の温度を制御したり TRPV4 の活性化剤を使用したりすることでミクログリアの運動をコントロールして脳のダメージからの回復を早めることができると推定されます。本研究結果は、Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS) のオンライン版が 2021 年 4 月 19 日の週に掲載されます。（日本時間 2021 年 4 月 20 日午前 4 時解禁）

我々の脳内で、ミクログリアは細長い突起を有し、それをダイナミックに動かしてシナプスや神経軸索等に接触させ、その機能を監視・調節していることが徐々に明らかになっています。また、病巣部等へ移動したり、ダメージを受けた細胞を貪食したり、液性因子の産生放出を引き起こしたりすることも知られています。中枢神経系疾患のメカニズムにも大きな役割を有しており、治療薬開発における有望なターゲットとして注目されています。ミクログリアが移動したり突起を動かしたりする現象に温度依存性があることは知られていましたが、そのメカニズムは分かっていませんでした。

研究グループはまず初めに、マウスの脳からミクログリアを採取して培養し、培養しながら顕微鏡でミクログリアの移動軌跡をトレースするシステムを開発しました（図 1）。33 度（低温）、37 度（正常体温）、40 度（発熱時の体温）の 3 つの温度でミクログリアの移動を観察すると、温度が高くなるほどミクログリアの移動距離が長くなることが分かりました（図 1, 2）。

マウスの脳内ミクログリアにどのような温度感知分子が発現しているかを調べたところ、温度感受性 TRP チャネルのうち、温かい温度を感知する TRPV4, TRPM2, TRPM4 の遺伝子が発現していることがわかり、それらの機能も細胞内 Ca^{2+} 濃度変化の測定やイオンチャネル電流測定で確認できました。薬理的な実

験で、TRPV4 と TRPM2 が重要らしいことが分かりました。

そこで、野生型マウスと TRPM2 欠損マウス、TRPV4 欠損マウスの脳から調整したミクログリアを用いて温度依存的な運動を観察したところ、37 度から 40 度への温度上昇に伴うミクログリア移動距離の増大が TRPV4 欠損ミクログリアで消失していることがわかり、TRPV4 が温度依存的なミクログリアの運動に強く関わっていることが分かりました (図 2)。

ミクログリアを蛍光で観察できるマウスを作成し、頭蓋骨に穴を開けて生きた状態で脳の温度を変化させ、二光子顕微鏡を用いて脳内のミクログリアの動きを観察しました (図 3)。すると、脳内ミクログリアでは、培養ミクログリアで見られたような温度依存的な移動は観察されませんでした。突起の動きに変化があることが分かりました。37 度から 32 度に下げると突起の動きが小さくなり、また 37 度に上げると活発に突起が動くようになりました。また、LPS という細菌の膜にある物質を投与して脳内炎症を模倣する状態を作ると温度依存的なミクログリアの突起の運動はより強くなりました。しかし、この温度依存的なミクログリアの突起の運動変化は TRPV4 欠損マウスでは起こりませんでした (図 3)。

以上のことから、マウスの脳内のミクログリアは温度感受性 TRPV4 チャネルを使って脳内の温度を感知して運動し、神経の機能を監視・調節していると考えられます。脳のダメージで脳内温度が上昇するとミクログリアが活発に機能するようになって、そのダメージからの回復を早めているのではないかと推定されます。TRPV4 が薬剤開発の標的になるものと思われれます。

本研究は文部科学省科学研究費補助金の補助を受けて行われました。

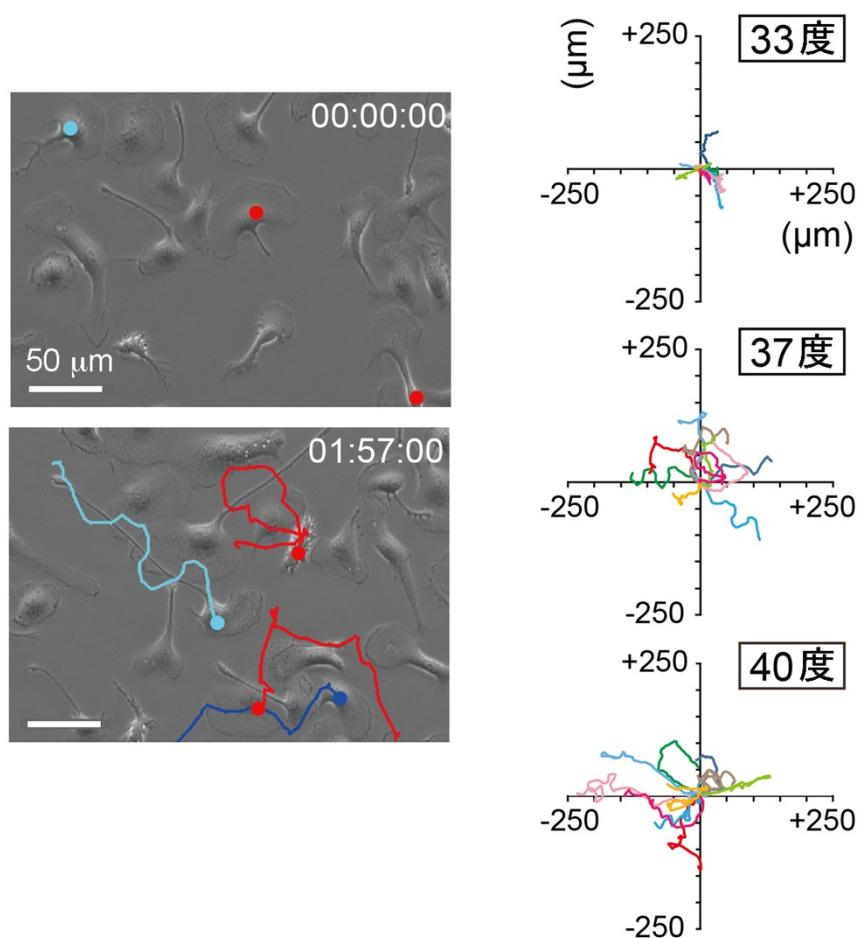
今回の発見

1. マウスの脳内ミクログリアが温度依存的に運動することを発見しました。
2. マウスの脳内ミクログリアは、温度感受性 TRPV4 チャネルを使って温度を感知してミクログリアの運動増強につなげていることが分かりました。

図 1 マウスの脳から単離したミクログリアの移動解析と温度依存性

赤、水色、青で示したミクログリアが1時間57分後（左下）には大きく動いていることがわかります。色のついた線はそれぞれのミクログリアの移動の軌跡を示しています。

33度、37度、40度でのミクログリアの軌跡を細胞毎に別の色で示しました（右）。温度を上げると移動距離（2時間）が大きくなるのが分かります。



こちらの URL から動画をご覧ください。

33度では動きが少なく、37度や40度では移動距離が大きくなっています。

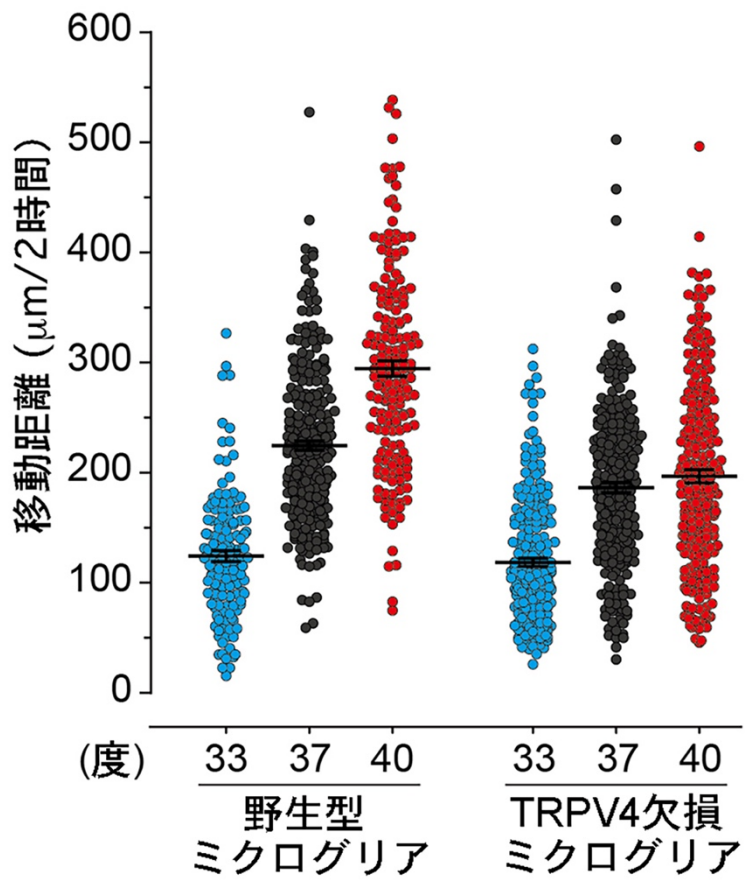


<https://www.nips.ac.jp/profile/Microglia20210416.mp4>

図 2

単離したマウスの脳内マイクログリアの温度依存性運動と TRPV4

野生型マイクログリアの周囲温度を 33 度から 37 度、40 度と上昇させると移動距離の増大が観察されますが、TRPV4 欠損マイクログリアでは 37 度から 40 度に温度上昇したときの移動距離の増大がなくなっています。

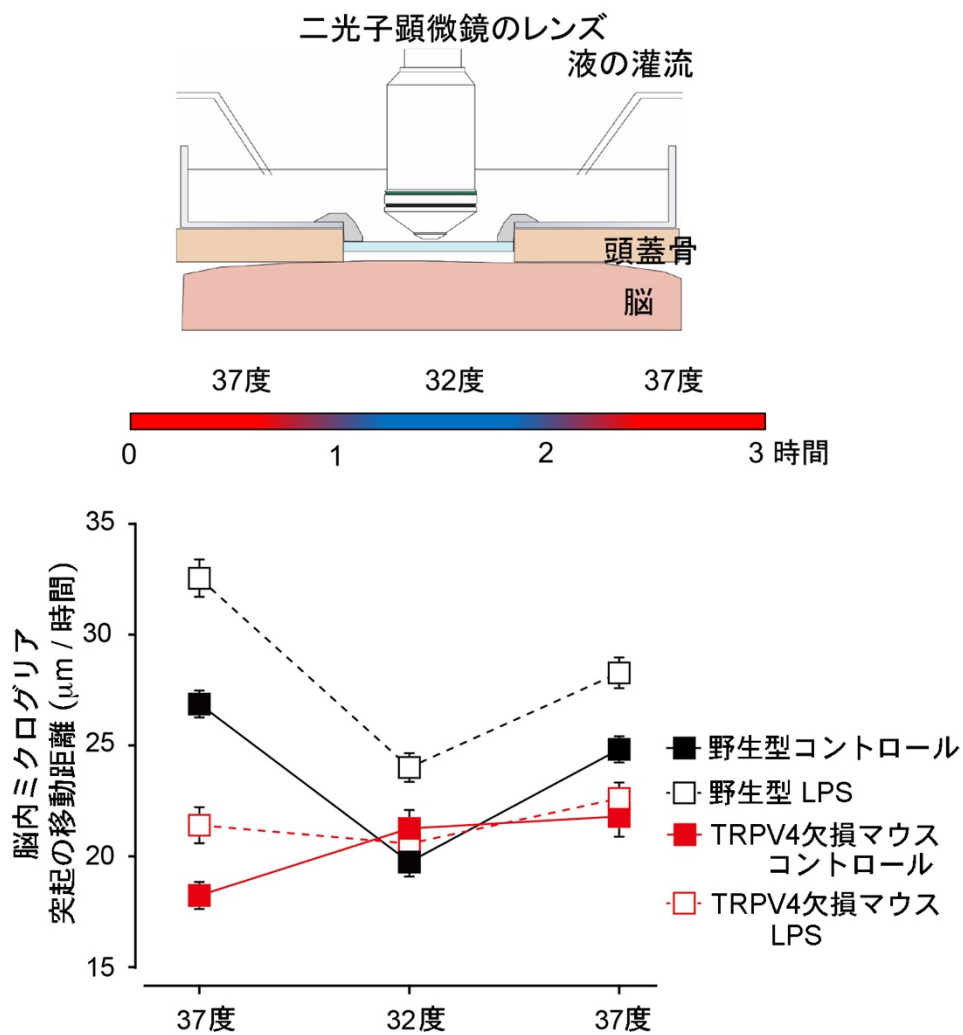


3

生きたマウスの脳でのミクログリア突起の移動距離の温度依存性と TRPV4

ミクログリアを蛍光標識したマウスの生きた脳で、二光子顕微鏡を用いて脳内ミクログリアの運動を観察し、温度を 37 度 (1 時間)、32 度 (1 時間)、37 度 (1 時間) と変化させました (上)。

野生型マウスでは 32 度に温度を下げると突起の移動距離が小さくなり、37 度に戻ると大きくなりました。LPS を投与して脳内炎症を模倣すると、温度依存性の移動距離の変化はさらに大きくなりました。しかし、TRPV4 欠損マウスでは、コントロールでも LPS 投与でも、温度依存的な突起の移動距離の変化は観察されませんでした (下)。



この研究の社会的意義

今回の研究から、マウスにおいて脳内のミクログリアが温度感受性 TRPV4 チャネルを使って脳内温度を感知して運動につなげていることが分かりました。脳内温度を変化させたり、TRPV4 制御薬を使用させたりすることでミクログリアの機能を制御して脳ダメージの回復をもたらすことができ、新たな治療標的になるものと期待されます。

論文情報

Thermosensitive TRPV4 channels mediate temperature-dependent microglia movement.

Rei Nishimoto, Sandra Derouiche, Kei Eto, Aykut Deveci, Makiko Kashio, Yoshitaka Kimori, Yoshikazu Matsuoka, Hiroshi Morimatsu, Junichi Nabekura, Makoto Tominaga
Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)
オンライン版：日本時間 2021 年 4 月 20 日午前 4 時解禁

お問い合わせ先

<研究について>

自然科学研究機構 生理学研究所 細胞生理研究部門
教授 富永真琴 (とみなが まこと)

<広報に関すること>

自然科学研究機構 生理学研究所 研究力強化戦略室
email: pub-adm@nips.ac.jp