

49. 中枢性疾患に関わる脳内マクロファージの統合的理解

九州大学生体防御医学研究所 教授 増田 隆博

概要

脳や脊髄といった中枢神経系組織の周囲を覆う髄膜や血管周囲スペース、脈絡叢といった中枢と末梢の境界領域には、脳境界マクロファージという脳内マクロファージが存在する。しかし、その機能や存在意義はほとんど明らかになっていない。本研究では、脳境界マクロファージの機能解明に焦点を絞り、その存在意義の統合的理解、および中枢神経系疾患発症の分子メカニズムの解明を進め、将来的に疾患制御に向けた新規治療ストラテジーの提供を目指す基盤構築を進めた。

背景および目的

脳や脊髄といった中枢神経系組織に存在する主要免疫細胞として知られるミクログリアは、脳内マクロファージの一種で、中枢神経系組織の恒常性維持および中枢性疾患発症において重要な役割を果たしていることが明らかになっている。一方、中枢神経系組織にはミクログリアとは違う第2の脳内マクロファージが存在する。それらは、髄膜（髄膜マクロファージ）や血管周囲スペース（血管周囲マクロファージ）、脈絡叢（脈絡叢マクロファージ）といった中枢と末梢との境界領域に存在しており、それらを総称して脳境界マクロファージ（以後CAMs: CNS-associated macrophages と称する）と呼ぶ。CAMsは、Iba1やCX3CR1といった主要マーカーを含めた多くの遺伝子をミクログリアと共有しているため、これまで両細胞種を正確に分けて解析した報告は少ない。つまり、本来CAMsも持つ特異的な機能も、相対的に細胞数が多いミクログリアの機能として混同されている可能性が高い。

最近、脳境界領域における免疫細胞の機能“脳境界免疫”が非常に注目されている。長年、脳は免疫特権と有した領域として考えられており、免疫反応が起こりにくい領域と考えられてきた。しかし、近年の詳細な解析の結果、脳境界領域において定常的に免疫系細胞が存在しており、それらが正常脳機能に極めて重要な役割を果たしていることが明らかになってきている。興味深いことに、CAMsは、脳境界領域において他の脳内免疫細胞（T細胞やB細胞、樹状細胞など）とその分布領域を共有しており、MHCクラス分子や免疫グロブリンを認識する様々なFc受容体を発現しているため（未発表データ）、CAMsと他の免疫細胞との相互作用が存在することが想像に難くない。また、CAMsは定常時からケモカインやサイトカインの発現レベルも高いことから（未発表データ）、ひとたび活性化した際には、末梢免疫細胞等の誘導などを伴って、脳組織形成・維持に大きな影響を与えるものと考えられる。しかしながら、これまでCAMsの中枢神経系疾患発症における役割はほとんどわかっていない。

本研究では、脳内マクロファージCAMsの機能解明に焦点を当て、1細胞オミクス解析技術やfate mapping等の最新技術を用いて、中枢神経系疾患時のCAMsの分布・動態・遺伝子発現プロファイル・多様性の解明を進め、CAMsの疾患発症への関与の解明に向けた足がかりとする。さらに、独自開発した細胞機能操作ツールを用いた細胞種特異的な遺伝子改変等を行うことでCAMsが担う役割を明確にする。これら統合的な解析により、中枢神経系疾患発症におけるCAMsの役割の全容解明を進め、疾患制御に向けた新規治療ストラテジーの提供を目指す。

経過

本研究では、中枢神経系疾患時の CAMs の役割・存在意義の解明を目指して、自閉症スペクトラム障害モデル（母体免疫活性化モデル）、アルツハイマー病モデル（APP^{NL-G-F} マウス）、あらびに脳出血モデルマウスを用いて、CAMs の分布・動態・遺伝子発現プロファイルに関する詳細な解析を行った。その結果、CAMs は疾患のタイプに依存して、特徴的な分布動態を示し、かつ劇的な遺伝子発現変化を遂げることが明らかになった。

今後の展望および課題

今後は、すでに開発に成功した CAMs 特異的な細胞機能操作ツール（Cre-loxP システムを用いた遺伝子制御、ジフテリア毒素による除去による機能操作など）を用いて、CAMs の機能を明らかにする。特に、各疾患時に変容を遂げた CAMs 発現遺伝子を精査し、重要な機能が想定される因子に関しては、Cre-loxP システムを用いて CAMs 特異的な遺伝子改変マウスを作成し、機能解明を行う。

そして将来的には、ミクログリアも含めた脳内マクロファージの存在意義の統合的理解、および中枢神経系疾患発症の分子メカニズムの解析を行い、疾患制御に向けた新規治療ストラテジーの提供を目指す。

(完)

発表論文

- 1) Amann L, Fell A, Monaco G, Sankowski R, Wu HZQ, Jordão MJC, Borst K, Fliegau M, Masuda T, Ardura-Fabregat A, Paterson N, Nent E, Cook J, Staszewski O, Mossad O, Falk T, Louveau A, Smirnov I, Kipnis J, Lämmermann T, Prinz M. Extrasinusoidal macrophages are a distinct subset of immunologically active dural macrophages. *Sci Immunol.* 2024, 9(102):eadh1129.
- 2) Yamasaki A, Imanishi I, Tanaka K, Ohkawa Y, Tsuda M, Masuda T. IRF8 and MAFB drive distinct transcriptional machineries in different resident macrophages of the central nervous system. *Commun Biol.* 2024, 7(1):896.
- 3) Masuda T. Common and distinct features of diverse macrophage populations in the central nervous system. *Proceedings of the Japan Academy, Ser B.* (in press)
- 4) Kudo M, Yamamoto S, Hiraga SI, Masuda T, Understanding stress-induced transmission of peripherally derived factors into the brain and responses in non-neuronal cells. *J Neurochem.* 2025, 169(1):e16262.
- 5) Hiraga S, Masuda T. Common principles of macrophage biology in blood-tissue barriers. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2024, 15(4):203-214.