

## アトモスフィア

## ミクログリア研究の広がり

高坂新一\*

私が脳内の第3番目のグリア細胞といわれるミクログリアに興味を持ち、その脳内機能について研究を開始したのは、23年程前に国立精神・神経医療研究センター神経研究所に赴任してからのことである。グリア細胞は神経細胞の10倍もの数が脳内に存在するが、ミクログリアはその約5%を占める比較的マイナーなグリア細胞である。私がなぜこのマイナーなグリア細胞に興味を持ったかという理由は簡単である。世界的にみてもこの細胞に従事する研究者が少なく、私も十分に彼らに対抗できると考えたからである。

研究を開始した頃、ミクログリアの研究者コミュニティーの間では、その細胞起源についての大論争が繰り広げられていた。即ち、ミクログリアはNeuroectodermal OriginかMesodermal Originかというディベートである。細胞に発現しているMHCclassIIなどのマーカーや、食食能を有するなどの機能面から、ミクログリアは骨髄由来の血中モノサイトかマクロファージ由来であろうとする説が日増しに強くなっていったが、以下に述べる我々の研究から現在この問題はほぼ決着したと考えている。1996年、我々はミクログリアに特異的に発現する遺伝子を同定し、Ionized calcium binding adapter molecule 1 (Iba-1)と名づけた。ゲノムサイズは比較的小さく、6つのエクソンを含む領域は約1.8kB程度で、コードされる17kDaのタンパク質は2つのEFハンド様ドメインを持つカルシウム結合タンパク質である。このIba-1のプロモーター領域下にEGFPをつないだコンストラクトを用いトランスジェニックマウスを作製し、発生初期からEGFP陽性細胞を検討した結果、発達初期、即ち、E9のYork SacにおけるImmature macrophage, E10のMesenchymaにおけるFetal macrophageで、また既にこの時期において脳表面にも陽性細胞が多数確認された。これはミクログリアがMesodermal Originであることを物語っている。

ミクログリアの脳内機能として当時挙げられていたのは、主にマクロファージ様細胞としての機能で、脳損傷部位の清掃機能、炎症の惹起、抗原提示機能などであるが、現在ではこれらに加え、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症など神経変性疾患の病態進行、神経軸索の再生、脳内環境の異常を感知するバイオセンサー機能、シナプスのエリミネーションなどなど様々な事象にミクログリアが関与していることが次々に明らかにされつつある。

最近、脳内の神経情報伝達の調節にもミクログリアが関与しているという画期的な事実が、九州大学薬学院井上和秀教授により明らかにされた。この一連の研究には面白い裏話がある。井上和秀教授は細胞外ATPの生理機能や神経因性疼痛の研究では世界的にも著名な研究者であることは読者も良くご存知の事と思う。10数年前、私がミクログリアの脳内機能を解明する研究事業の代表者を努めていたおり、ATPによるミクログリアの機能調整に関する分担研究者を井上教授にお願いすることになった。今だから話せるが、当時私自身は細胞外ATPの役割に関しては若干懐疑的な見方をしており、一方の井上教授もミクログリアにはほとんど興味をお持ちでなかったはずである。現在の社会通念の中では極めて不見識な話だが、飲み友達の関係から始まった共同研究の色彩が強いものであった。ところが培養ミクログリアにATPを添加し、Fra-2を用いた細胞内カルシウム動態の変化を検討してみると、他のどの細胞種よりも確実に再現性良くカルシウム応答が見られるという事実の前に、井上教授と私の目の色が変わったのである。この実験を皮切りに、私はミクログリアの細胞移動とATPの研究に没頭することとなり、一方の井上教授は神経因性疼痛におけるミクログリアの関与を明らかにする研究を開始されたのである。座骨神経切断後、脊髄後根に見られる活性化ミクログリアに発現するP2X4受容体を介したBDNFの放出、GABA応答性介在ニューロンにおけるKCC2のDown-regulation、細胞内Cl<sup>-</sup>イオンの上昇、そしてGABA応答性の逆転（過分極応答）といった神経因性疼痛の発現メカニズムを次々に明らかにした井上教授の一連の成果はNature誌を始め多くの一流国際誌に掲載されている。興味の対象や研究内容が全く異なる二人の研究者が、しぶしぶ(?)始めた共同研究が意外な展開を見せ、大きな成果に結びついた一つの良い例であろう。物事全てやってみないと分からないものである。

ごく最近では、統合失調症、自閉症といった精神疾患や知的発達障害にもミクログリアの異常が関与するとの指摘もあり、多くの研究者から注目されている。約30年前にはごく小さな研究者コミュニティーから出発したミクログリア研究は、国内外において現在進行形で確実な広がりを見せている。

\*国立精神・神経医療研究センター理事，神経研究所長