

告してきました。また海外の研究グループにおいて、TRPM2の遺伝子欠損により、アルツハイマー病モデルマウスや脳梗塞モデルマウスにおける病状が軽減されることが報告されてきました。

3. 研究手法・成果

本研究では、比較的緩やかな慢性脳低灌流のモデルとして、マウスの両方の総頸動脈に直径0.18 mmの微小コイルを装着して脳への血流量を減らすことのできる両側総頸動脈狭窄 (BCAS) モデルを用いました。このBCASモデルマウスを施術後14・28日間観察したところ、虚血性脳卒中等で観察されるような脳梗塞状態にはならず、高次の脳記憶を担う大脳皮質や海馬において何ら神経細胞死は起きていませんでしたが、認知行動試験 (Y-maze試験と新奇物体認識試験) により評価したところ、認知機能障害が起きていることがわかりました。その過程では、活性酸素種が発生し、脳の免疫細胞であるミクログリアが活性化し、脳内炎症が起き、白質部分に特に傷害が起きていることがわかりました。そこで活性酸素種に感受性があり、ミクログリアに機能的に発現するTRPM2チャンネルの遺伝子欠損マウスを用いて検討したところ、BCAS施術28日後の白質傷害および認知機能障害の程度が野生型マウスと比べて抑制されており、白質脳梁部における免疫細胞 (中枢ミクログリアまたは末梢マクロファージと考えられる) の数も減少していました。さらにミクログリア/マクロファージ活性化抑制作用がある抗生物質ミノサイクリンの投与により、免疫細胞数の増加や認知機能障害の程度が抑制されました。末梢骨髄を緑色蛍光タンパク質(GFP)で標識したキメラマウスを用いることで、その免疫細胞は脳のミクログリアであることがわかり、一連の結果から脳のミクログリアに発現するTRPM2チャンネルが本病態の進行に深く関わっていることが明らかとなりました。

4. 波及効果と今後の予定

慢性脳低灌流は、アルツハイマー病や血管性認知症などの認知症の他、多発性硬化症、パーキンソン病、うつ病、統合失調症、てんかんにおいても共通して観察されます。また慢性脳低灌流は、脳血管疾患や心疾患の他、喫煙・高血圧・糖尿病・脂質異常症などの生活習慣病に伴う動脈硬化によっても誘発されますが、これらの生活習慣病は前述した中枢神経疾患の発症リスクを増大させます。今回の発見により、生活習慣病が中枢神経疾患の病態に及ぼす悪影響のメカニズムの一端が明らかとなったことで、今後この疾患メカニズムに対してさらに注目が集まると考えられます。

ミクログリア活性化による過剰な脳内炎症や白質傷害といった病変は前述した全ての中枢神経疾患で報告されていますし、記憶異常・言語障害・視空間認知障害・遂行機能障害・失認・失行等の認知機能障害は、認知症以外の他の中枢性神経疾患である多発性硬化症、パーキンソン病、うつ病、統合失調症、てんかんにおいても臨床上問題となっています。これらを考え合わせると、ミクログリアTRPM2の機能抑制は、認知症のみならず、他の様々な中枢神経疾患でも有望な創薬戦略になることが期待されます。今後はそのような可能性についても検討するとともに、このような細胞機能障害に対して生体の防御機構がどのように働いているかについても併せて検討する予定です。

<研究プロジェクトについて>

本研究は科研費 (KAKENHI 25460098, 24390016)、神澤医学研究振興財団、武田科学振興財団、持田記念医学薬学振興財団の支援を受けました。

<論文タイトルと著者>

TRPM2 channel aggravates CNS inflammation and cognitive impairment via activation of microglia in chronic cerebral hypoperfusion (TRPM2 チャンネルはミクログリアの活性化を介して、慢性脳低灌流症における中枢神経炎症および認知機能障害を悪化させる)

著者: 宮之原遵,¹ 抱持史,¹ 永安一樹,¹ 中川貴之,² 森泰生,³ 荒井健,⁴ 白川久志,^{1#} 金子周司¹

¹京都大学大学院薬学研究科, ²京都大学医学部附属病院薬剤部, ³京都大学大学院工学研究科, ⁴米国ハーバード大学医学部・マサチューセッツ総合病院, #責任著者

掲載誌: *Journal of Neuroscience*