

2025 年 7 月 17 日
国立大学法人滋賀医科大学

酸化ストレスによって出現する 「rod-shaped microglia」の実態を明らかに — 神経変性の初期病態におけるミクログリアの 新たな応答様式を示す —

【概要】

国立大学法人滋賀医科大学創発的研究センター挑戦的研究部門の橋本翔子特任准教授および、国立研究開発法人理化学研究所脳神経科学研究センターの西道隆臣チームリーダーらの研究グループは、酸化ストレスを伴う神経変性マウスモデルにおいて、細長い形態を持つミクログリア^[1]細胞「rod-shaped microglia（棍棒型ミクログリア）」が出現することを発見しました。本細胞群は、神経変性が本格化する以前の初期段階で一過性に出現し、疾患関連ミクログリア（disease associated microglia; DAM^[2]）に類似した遺伝子発現を示すこと、さらに uPA/GAP43 経路の活性化により形態変化や細胞移動に関与する可能性があることを見出しました。本研究は、神経変性疾患におけるミクログリア活性化の時系列的・機能的多様性を明らかにし、早期病態の理解や新たな治療標的の開発につながる可能性を示しています。

本研究は、科学雑誌『Journal of Neuroinflammation』（7 月 16 日オンラインで公開）に掲載されました。

【研究のポイント】

- 酸化ストレス下で出現する「rod-shaped microglia」は、代表的な活性型であるアメーバ型^[3]とは異なる形態的特徴と出現タイミングを示す。
- DAM に類似した遺伝子発現パターンを有し、疾患初期にみられる特異な活性化状態の一形態であることが示唆された。
- uPA（Plau）^[4]発現と GAP43^[5]のリン酸化を通じた細胞外マトリックス^[6]再構築との関連から、形態変化の分子基盤を初めて提示。
- ミクログリアの時空間的な多様性や病態段階に応じた機能的変化を理解する上での新たな視点を提供。

【研究の背景】

中枢神経系における主要な免疫細胞であるミクログリアは、環境や病態に応じて柔軟に

活性化し、その形態や遺伝子発現プロファイルを大きく変化させます。近年のシングルセル RNA シークエンス^[7]技術の進展により、アルツハイマー病モデル動物をはじめとする多くの神経変性疾患モデルで、疾患関連ミクログリア (DAM)、活性型応答ミクログリア (activated response microglia; ARM)、インターフェロン応答型ミクログリア (interferon responsive microglia; IRM) などのサブタイプが転写レベルで同定されています。

一方で、ミクログリアは形態的にも「ramified-shaped (分岐型)」「amoeboid-shaped (アメーバ型)」「rod-shaped (棍棒型)」など多様な姿をとることが古くから知られていますが、それらの形態と遺伝子発現型との対応関係は、これまで十分に検証されていませんでした。特に「rod-shaped microglia」は、19 世紀に Franz Nissl によって報告されて以降、脳外傷や虚血、アルツハイマー病などさまざまな病態で観察されてきたにもかかわらず、その実体は長らく不明のままでした。

本研究では、酸化ストレスを惹起する GCLC^[8]欠損マウスを用いて、rod-shaped microglia が出現する条件やタイミング、その遺伝子発現プロファイルを詳細に解析し、ミクログリアの機能的多様性に新たな側面を加えることを目的としました。

【研究手法・成果】

本研究では、グルタチオン合成酵素の一つである GCLC (glutamate-cysteine ligase catalytic subunit) を神経細胞特異的に欠損させた GCLC-KO マウスを用いて、脳内のミクログリアの形態変化を時系列的に解析しました。GCLC-KO マウスは、約 3 か月齢から酸化ストレスが顕著になり、5 か月齢以降に神経細胞死と脳萎縮が進行します (Hashimoto et al., Scientific Reports, 2023)。

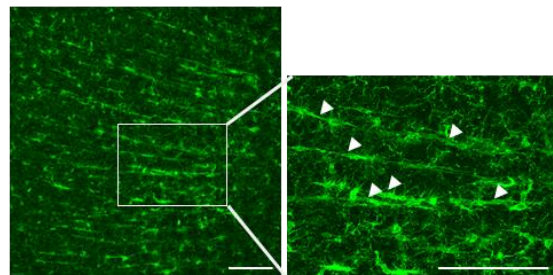


図 1. GCLC-KOマウス的大脑皮質で見られるRod shaped microglia

ミクログリアマーカーであるIba1の免疫染色像。長く伸長した形態のミクログリアである。スケール: 100 μ m

免疫染色と画像解析により、GCLC-KO マウスでは神経細胞死が起こる前段階に、細長く配列する「rod-shaped microglia」が大脑皮質や海馬に出現することが確認されました (図 1)。これらの細胞は 2~3 か月齢でピークを迎え、その後減少し、5 か月齢以降にはより一般的なアメーバ型ミクログリアが優位になります。rod-shaped microglia は、MAP2^[9]陽性の樹状突起や MBP^[10]陽性のミエリンに沿って配列しており、神経線維との機能的関連が示唆されました。

次に、rod-shaped microglia の遺伝子発現を in situ ハイブリダイゼーション (RNAscope)^[11]と Iba1^[12]免疫染色を組み合わせることで解析したところ、Cst7、Itgax、Trem2^[13]といった疾患関連ミクログリア (DAM) マーカーの高発現が確認されました (図 2)。加えて、静止型ミクログリアのマーカーである P2ry12^[14]は発現が低下しており、rod-shaped microglia がアメ

ーバ型と同様に活性化された状態であることが示唆されました。

さらに、3 か月齢および 6 か月齢の GCLC-KO マウスの脳皮質から抽出した核 RNA を用いて単一核 RNA シークエンス (snRNA-seq) を実施し、ミクログリアのサブクラスター解析を行った結果、Hif1a の高発現を特徴とする DAM 様クラスターが同定されました。特に 3 か月齢時の DAM 様クラスターでは、fibrin 溶解経路の活性化が顕著であり、その中心に位置する Plau (uPA) の発現が特異的に高いことがわかりました。

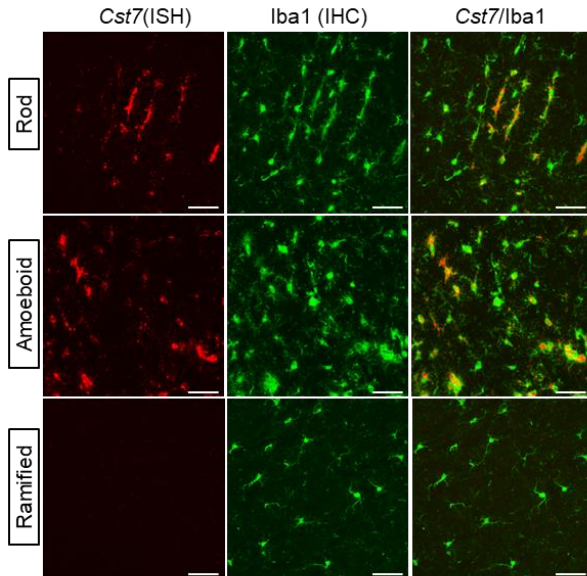


図 2. 各ミクログリア形態における DAM マーカーの発現

左から、DAM マーカーである Cst7 の in situ hybridization (赤), Iba1 の免疫染色 (緑), マージ。Rod shaped microglia (最上段) では、Cst7 の強い発現が認められる。

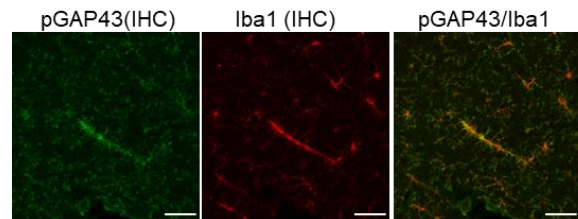


図 3. Rod shaped microglia におけるリン酸化 GAP43 の発現

左から、リン酸化 GAP43 の免疫染色 (緑), Iba1 の免疫染色 (赤), マージ。Rod shaped microglia (最上段) では、リン酸化 GAP43 の発現が認められる。

Plau の発現は組織切片での in situ 解析においても rod-shaped microglia で強く観察され、uPA が細胞外マトリックス (ECM) を分解することで、細胞の移動や形態形成に寄与している可能性が示されました。さらに、神経細胞の軸索成長や可塑性に関与する GAP43 の T172 リン酸化も rod-shaped microglia で顕著に確認され (図 3)、uPA と GAP43 を介した細胞外および細胞内シグナルが、棒状形態の維持や変化に関与していることが示唆されました。

以上の結果より、rod-shaped microglia は、従来のアメーバ型ミクログリアとは異なる、神経変性の初期に一過性に出現する活性化ミクログリアであることが明らかになりました。これらは DAM 様の遺伝子発現を示しつつ、uPA/GAP43 経路を介した独自の形態変化と配列形成に関与する新たな細胞群であり、神経変性疾患における初期ミクログリア応答の理解に重要な手がかりを与えるものと考えられます。

【今後の展望】

本研究で明らかとなった rod-shaped microglia は、神経変性の初期段階に出現し、疾患関連ミクログリア（DAM）に類似した遺伝子発現を示すことから、従来見落とされがちであった“疾患の初期応答”におけるミクログリアの多様性を象徴する存在といえます。今後は、空間トランスクリプトーム解析などの技術を活用し、rod-shaped microglia がどのように周囲の神経細胞や他のグリア細胞と相互作用しながら病態進展に関与するのかを明らかにすることで、疾患初期の可逆的な病態プロセスを標的とした新たな治療戦略の基盤につながる可能性があります。また、rod-shaped microglia が出現する時期や局在、遺伝子発現パターンを詳細に解析することで、神経変性疾患の早期診断や予測マーカーとしての応用も期待されます。

【補足説明】

1. ミクログリア：中枢神経系に存在する常在性免疫細胞。神経変性や炎症時に活性化し、貪食やサイトカイン放出を行う。
2. DAM (Disease-associated microglia)：アルツハイマー病などの病態で特異的に出現する、遺伝子発現が特徴的な活性化型ミクログリアの一群。
3. アメーバ型ミクログリア：活性化したミクログリアが細胞体を肥大化させ突起を失い、アメーバ状の形態となった状態。貪食活性が高い
4. Plau (ウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター) / uPA (Plasminogen Activator)：細胞外マトリックスの分解を誘導する酵素で、細胞移動や組織リモデリングに関与。両者は同義。
5. GAP43 (Growth associated protein 43)：神経細胞の軸索成長・再生に関与するタンパク質で、リン酸化により機能調節される。
6. ECM (細胞外マトリックス)：細胞の外部に存在するタンパク質・多糖類の網目構造で、細胞の足場やシグナル伝達に関与。
7. RNA シークエンス (RNA-seq, snRNA-seq)：細胞・核内の mRNA 発現を網羅的に解析する手法。single-nucleus RNA-seq では核単位で解析可能。
8. GCLC (Glutamate-cysteine ligase catalytic subunit)：抗酸化物質グルタチオンの合成に関与する酵素。欠損すると酸化ストレスが上昇する。
9. MAP2：樹状突起に局在する神経細胞マーカー。ミクログリアとの関係を観察する指標となる。
10. MBP：髄鞘の主要構成成分であるミエリン塩基性タンパク質。神経線維との接触を可視化する。
11. in situ ハイブリダイゼーション (RNAscope)：組織切片上で特定の mRNA の局在を可視化する高感度な分子生物学的手法。
12. Iba1 (Ionized calcium-binding adapter molecule 1)：ミクログリアに特異的に発現するマーカータンパク質で、免疫染色により可視化される。
13. Cst7、Itgax、Trem2：DAM (疾患関連ミクログリア) で発現が高まる代表的なマーカー遺伝子。
14. P2ry12：静止型ミクログリアのマーカーとされる受容体。活性化に伴い発現が低下する。

【共同研究グループ】

滋賀医科大学創発的研究センター 挑戦的研究部門

特任助手 松葉由紀夫

特任准教授 橋本翔子

名古屋大学大学院医学系研究科

特任講師 永田健一

滋賀医科大学情報総合センター

特任助教 門田陽介

新潟大学脳研究所

特任准教授 佐原成彦

理化学研究所脳神経科学研究センター

チームリーダー（研究当時） 西道隆臣

【本研究への支援】

本研究は、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST） ACT-X（課題番号：JPMJAX201A）、科学研究費補助金 若手研究（課題番号：19K16888）、JST 共創の場形成支援プログラム（COI-NEXT）（課題番号：JPMJPF2018）、内藤記念科学振興財団の助成を受けて実施されました。

【論文情報】

雑誌名：Journal of Neuroinflammation

タイトル：Rod-shaped microglia represent a morphologically distinct subpopulation of disease-associated microglia

著者：Yukio Matsuba, Kenichi Nagata, Yosuke Kadota, Naruhiko Sahara, Takaomi C. Saïdo*, and Shoko Hashimoto*

公開日：2025 年 7 月 16 日

DOI：DOI: 10.1186/s12974-025-03504-5

【お問い合わせ先】

<研究について>

滋賀医科大学 創発的研究センター 挑戦的研究部門

特任准教授 橋本翔子

TEL: 077-548-2346 / E-mail: shokoh@belle.shiga-med.ac.jp

<機関窓口>



滋賀医科大学総務企画課広報係

TEL: 077-548-2012 / E-mail: hqkouhou@belle.shiga-med.ac.jp