

## 免疫分子が大脳皮質グリア細胞に異常を起こす

### ～自閉スペクトラム症の予防・治療に道～

#### 研究成果のポイント

1. 自閉スペクトラム症の発症に重要な役割を果たすと考えられるインターロイキン 17A(IL-17A)をマウスの脳室に直接投与することで、グリア細胞が異常な性質を示すことを発見しました。
2. IL-17A に暴露されたミクログリアは活性化し、発生中の大脳皮質内で分布が異常になっていました。
3. 本研究により、免疫分子が自閉症の原因となる大脳皮質構造の異常を引き起こすメカニズムの一端が明らかになりました。

筑波大学医学医療系の武井陽介教授、佐々木哲也助教らの研究グループは、母体免疫活性化による自閉スペクトラム症<sup>注1)</sup>(ASD)の発症と病態に重要な役割を持つと考えられているインターロイキン17A<sup>注2)</sup>をマウス脳室内に直接投与することで、脳内免疫細胞であるミクログリア<sup>注3)</sup>の活性化とその局在変化が引き起こされることを明らかにしました。

ASDは、コミュニケーションの障害と常同的行動(手をひらひらさせる、飛び跳ねるなどを繰り返す行動)を特徴とする障害で、認知脳機能障害を伴います。3歳までに診断され、その有病率は人口の1%を超える一般的な障害です。ASDの発症には遺伝要因と環境要因が複雑に関係します。これまで、診断基準となる明確なバイオマーカーが見つかっておらず、生物学的基準に基づいた予防法・治療法の確立を阻む要因となっていました。

妊娠中のウイルス感染が胎児のASD発症リスクを上昇させることが、ヒトの疫学調査で報告されています。母体免疫システムの活性化により誘導された免疫分子が胎盤を通過し、胎児の脳がそれらにさらされ、ASD病態が生じると考えられます。近年、ウイルス感染時に Th17 細胞が産生する炎症性サイトカインであるインターロイキン(IL-)17A がASD発症の責任分子であることが示唆されてきましたが、その詳細な作用は不明のままです。

研究チームでは、IL-17Aをマウス脳室内に直接投与し、グリア細胞の一種であるミクログリアへの影響を調査しました。過剰なIL-17Aに曝されたミクログリアは、通常よりも活性化した状態になっており、脳室側に寄って分布していました。さらに大脳壁(将来の大脳皮質)の正中線付近に偏った状態になっていました。本研究は、IL-17Aのグリア細胞への影響を初めて示しました。

ミクログリアは、発生中の脳で神経幹細胞の数を調節する役割を果たします。本研究によって、免疫分子IL-17AがASDの原因となる大脳皮質構造の異常を引き起こすメカニズムの一端が明らかになりました。将来、ミクログリアを標的としたASD治療薬の開発や、自己免疫疾患治療薬とし確立しているIL-17A抗体など既存薬物のASD予防・治療への応用が期待されます。

※本研究の成果は2020年6月16日付「Molecular Brain」でオンライン公開されました。

※本研究は、日本学術振興会・科学研究費補助金(19K06918, 19K08065, 19H05201)、公益財団法人武田科学振興財団、内藤記念科学振興財団の助成によって実施されました。

## 研究の背景

自閉スペクトラム症(Autism Spectrum Disorder; ASD)は、コミュニケーションの障害と常同的行動パターンによって特徴づけられる障害であり、認知機能障害を伴います。アメリカ疾病予防管理センター(CDC)の最近の調査によると 59 人に 1 人がASDであると推定されています。児童期における医療費や特別教育の必要性など経済負担は大きく、ASDの発症メカニズムに基づいた治療法の確立が望まれています。

ASDの要因の一つに母体免疫活性化(maternal immune activation;MIA)があります。MIAは細菌・ウイルス感染によって母体免疫が一過性に活性化される炎症反応であり、胎児の神経発達障害の発症リスクを増大させることが指摘されています。最近の研究結果から、MIAによるASD病態形成における責任免疫分子として、インターロイキン 17A(IL-17A)に注目が集まっています。しかし、IL-17A が胎児の脳内でどのように作用しASD病態につながるのかは十分に分かっていませんでした。

## 研究内容と成果

研究チームでは、IL-17A を産生するヘルパーT 細胞(Th17 細胞)の分化に必要な分子である ROR  $\gamma$ t(レチノイン酸受容体関連オーファン受容体  $\gamma$ t)を過剰発現するトランスジェニックマウスを用いて、IL-17A の中枢神経系への影響を研究してきました。

本研究では、IL-17A が発生中の脳のミクログリア(グリア細胞の一種)にどのような影響を与えるかを直接調べるため、神経細胞産生時期である胚性 14 日のマウス胎児脳室にIL-17A タンパクを投与しました。そして、誕生直前の胚性 18 日におけるミクログリアの数と分布をミクログリアマーカーの Iba1 抗体を用いて検討しました。

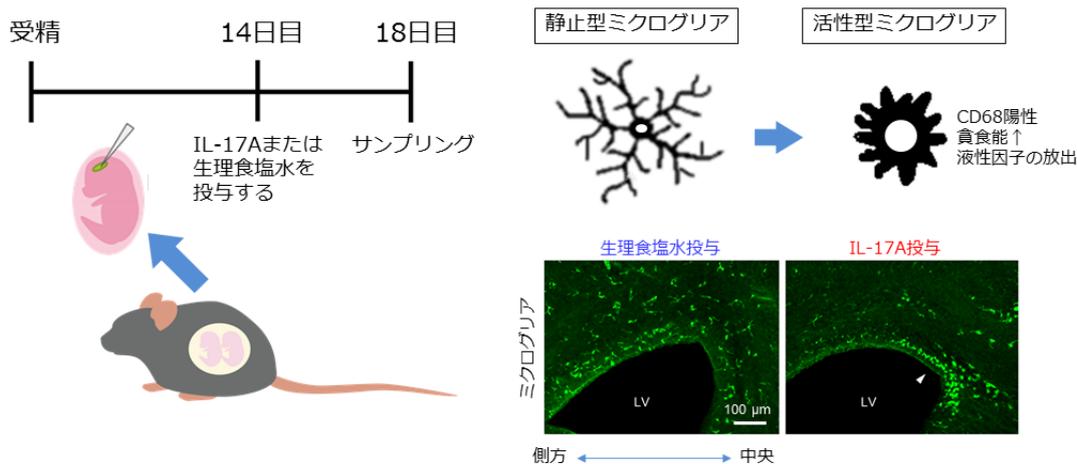
その結果、対照群(生理食塩水投与群)と比較して、IL-17A を投与した大脳壁(将来、大脳皮質になる場所)ではミクログリアの総数は変化しませんでした。外側(一次体性感覚野)よりも内側(帯状回皮質)にミクログリアが多数存在していました。それらのミクログリアは帯状回皮質の脳室帯・脳室下帯に多く分布しており、細胞体が大きく、突起が短い形態を示しました。また、ミクログリアの貪食活性(菌やその他の固形物を取り込む作用)を示すマーカーである CD68 を高発現しており、活性状態にあることが分かりました。

## 今後の展開

本研究では、IL-17A に暴露されることにより①ミクログリアが活性化し、貪食能が向上すること、②大脳壁内で帯状回皮質の脳室帯に偏って分布することが分かりました。

脳室帯・脳室下帯には神経前駆細胞が存在します。異所性に分布する活性型ミクログリアにより神経前駆細胞が過剰に貪食され、ASDに見られる大脳皮質形態形成異常が引き起こされる可能性が示唆されました。本研究が、ミクログリアを標的とした創薬研究や、既存の自己免疫疾患治療薬であるIL-17A 抗体のASD予防・治療への応用の手がかりとなることが期待されます。

## 参考図



(左)実験の模式図。マウスの妊娠期間は20日である。発生14日目のマウス胎児の脳室にIL-17Aまたは生理食塩水を投与する。発生18日目に胎児マウス脳をサンプリングし、ミクログリアの分布を調べた。(右上)ミクログリアは普段は細胞体が小さく細かく分岐した突起をもっている。活性化すると突起が短く、細胞体が大きく、CD68を強く発現する。(右下)IL-17A投与により活性化したミクログリアが大脳壁の帯状回皮質の脳室付近に分布するようになる(矢頭)。図中のLVは側脳室を示す。

## 用語解説

注1) 自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder)

アメリカ精神医学会(APA)の診断基準 DSM-5 によると、自閉スペクトラム症(Autism Spectrum Disorder; ASD)は、①コミュニケーションの障害と②常同的行動パターンによって特徴づけられる障害で、3歳頃までに診断がなされます。ASDは多くの遺伝的・環境的要因が複雑に関与して起こる生まれつきの脳機能障害で、有病率は人口の1%を超えるとも言われます。児童期における医療費や特別教育の必要性など経済負担は大きく、現在、その発症メカニズムに基づいた治療法の確立が望まれています。

注2) インターロイキン 17A (IL-17A)

インターロイキン-17A(interleukin-17A: IL-17A)は分子量約 21kDa のポリペプチドからなる糖タンパク質で、1995年に新しいサイトカイン(主に免疫系の細胞から分泌されるタンパク質)としてIL-17A(またはIL-17)と命名されました。相同性検索からIL-17は六つの遺伝子からなるファミリーを形成していることが報告されています。IL-17Aは自己免疫疾患、アレルギー反応、感染防御に重要な役割を果たしていることが分かっています。

注3) ミクログリア (Microglia)

脳の細胞には、ニューロンとグリア細胞の二つのタイプの細胞が存在します。グリア細胞には、アストロサイト、オリゴデンドロサイト、ミクログリアの3種類があります。ミクログリアはマクロファージと似た特性をもつ免疫系の細胞です。ミクログリアはアストロサイトやオリゴデンドロサイトと異なり、卵黄嚢の前駆細胞に起源を持ちます。ミクログリアは通常、細胞体が小さく複数の突起を伸ばしていますが、病態時には細胞体の肥大化と細胞分裂を行い、活性化状態になります。この状態になると、病巣部への遊走や死細胞の貪食、さらにサイトカインなどの液性因子の放出を行います。貪食能が上昇しているミクログリアではCD68を高発現するようになります。

掲載論文

【題名】

英文タイトル

Intraventricular IL-17A administration activates microglia and alters their localization in the mouse embryo cerebral cortex

(胎児脳室内 IL-17A 投与は脳皮質におけるミクログリアの活性化および局在変化を引き起こす)

DOI: 10.1186/s13041-020-00635-z

【著者名】 Tetsuya Sasaki\*, Saki Tome, Yosuke Takei\* \*責任著者

【掲載誌】 Molecular Brain

問合わせ先

筑波大学医学医療系 教授

武井陽介(たけい ようすけ)

筑波大学医学医療系 助教

佐々木哲也(ささき てつや)