

すぐれた論文



ミクログリアによる、生後発達期神経回路の再編成

橋本 浩一

医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻
医学講座 神経生理学 教授

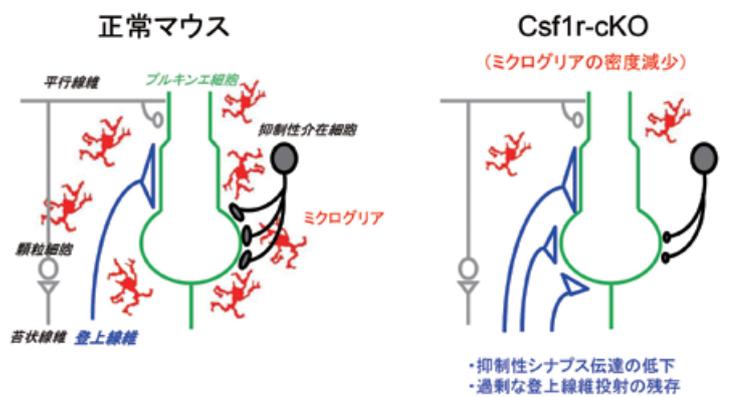
生まれて間もない動物の脳では、大人には見られない過剰な神経の結合（シナプス）が形成されています。生後発達に伴い、過剰なシナプスの中から不要なものが刈り込まれ、機能的な神経回路が構築されていきます。この現象は“シナプスの刈り込み”と呼ばれ、神経回路の成熟に不可欠な過程であると考えられています。近年、脳内の免疫細胞の一種であるミクログリアが、この過程に重要な働きを担うことが明らかとなってきました。

今回私たちは、マウス小脳の登上線維とプルキンエ細胞の間に作られているシナプスの生後発達過程におけるミクログリアの役割を解析しました。生まれたばかりのマウスでは、1個のプルキンエ細胞は複数本の登上線維からシナプス入力を受けていますが、生まれてから3週目までに、1本の登上線維のみを残して他は刈り込まれることが知られています（図、左）。まずミクログリアの脳内での生存に必要なCsf1rをミクログリア特異的に欠損させることにより、生後発達期の脳内でミクログリアがほとんど存在しないマウス（Csf1r-cKOマウス）を作成しました。このマウスを解析したところ、大人のマウスになってもプルキンエ細胞が複数本の登上線維からシナプス入力を受けたままになっており、刈り込みが障害されていることが分かりました（図、右）。

ミクログリアは貪食により異物などを取り除くことができる為、不要な登上線維を貪食して除去しているのではないかと考えました。これを検証するため、ミクログリアと登上線維を可視化する実験を行いました。ミクログリアが登上線維を貪食しているのであれば内部に登上線維の断片が観察されるはずですが、そのような断片はほとんど観察されませんでした。この結果はミクログリアが登上線維を貪食により除去しているわけではないことを示します。

私たちは、Csf1r-cKOマウスの解析を進めるうちに、このマウスにおいて抑制性シナプスの機能不全が起こっていることを見出しました（図、右）。私たちは以前の解析から、登上線維の刈り込みには抑制性シナプス伝達の正常な発達が必要であることを報告していたため、この抑制性シナプスの機能不全が間接的に刈り込みを障害しているのではないかと考えました。この仮説が正しければ、抑制性シナプス伝達を促進することにより登上線維の刈り込みを正常化できるのではないかと考え、抑制性シナプス伝達を増強する薬剤（ジアゼパム）をCsf1r-cKOマウスに投与する実験を行いました。その結果、予想通り障害されていた登上線維の刈り込みが正常化することが確認されました。

今回の結果から、ミクログリアは発達期の小脳において抑制性シナプス伝達の成熟に必須であることが分かりました。またこのミクログリア依存的な抑制性シナプス成熟は、プルキンエ細胞に内在する、抑制性シナプスに依存した登上線維刈り込みのプロセスを間接的に活性化することが明らかとなりました。



図

【論文情報】

雑誌名：Nature Communications

論文タイトル：Microglia permit climbing fiber elimination by promoting GABAergic inhibition in the developing cerebellum.

著者名：Nakayama, H., Abe, M., Morimoto, C., Iida, T., Okabe, S., Sakimura, K., Hashimoto, K.

DOI：10.1038/s41467-018-05100-z.