

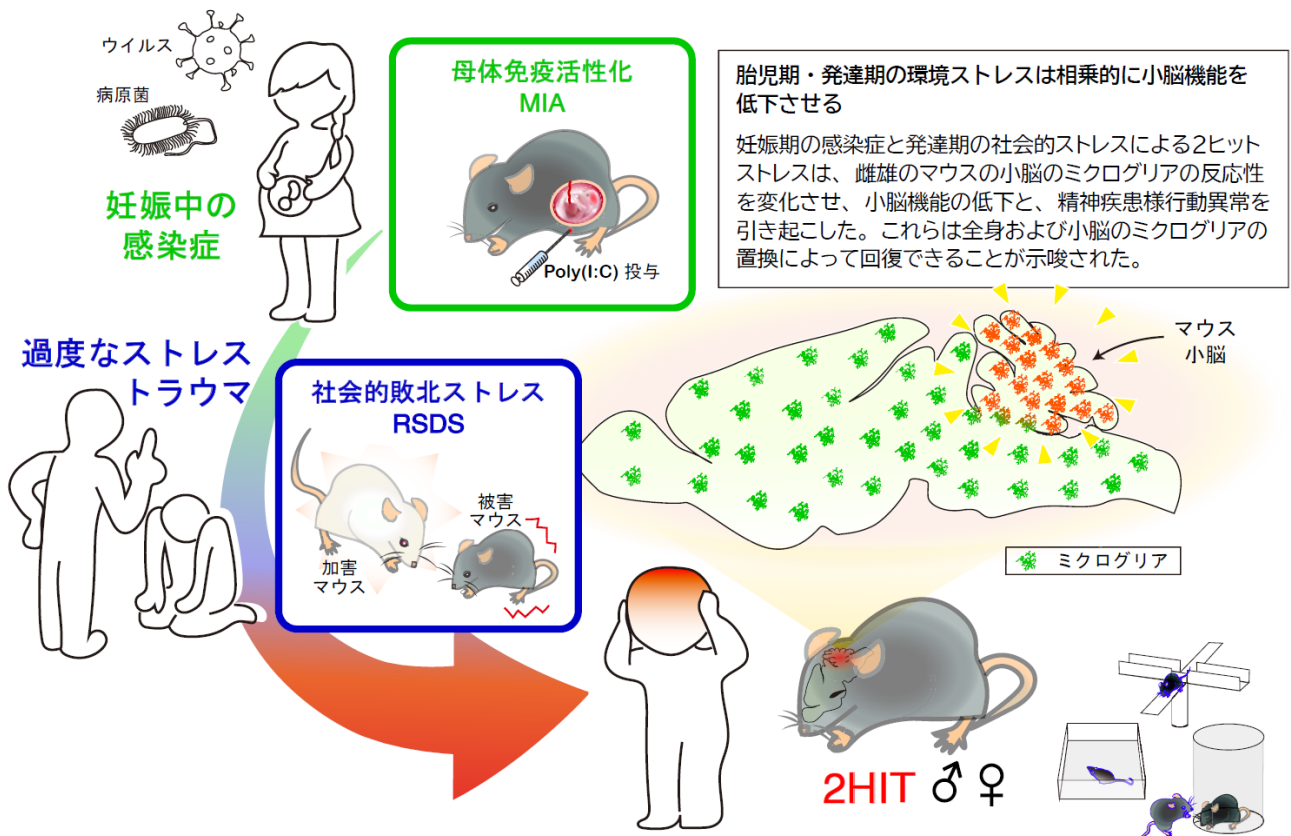
妊娠期の感染症と社会的ストレスがもたらす精神疾患の仕組みを解明 —小脳ミクログリア抑制で精神疾患様行動異常回復に成功—

概要

統合失調症や自閉スペクトラム症などの神経発達障害において、小脳の機能的な欠損が関与していることが指摘されています。また、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と慢性炎症は精神疾患発症な重要な要因です。

京都大学大学院医学研究科 創薬医学講座 彦坂桃花 博士課程学生、Md Sorwer Alam Parvez 同研究生 (研究当時、現・アラバマ大学大学院生)、山脇優輝 同博士課程学生 (研究当時)、および大槻元 同特定教授らの研究グループは、妊娠期のウイルス感染症と、出生後の社会的敗北ストレスによる相乗作用でミクログリアの反応性が変化して、小脳機能を低下させることを見出しました。また、ミクログリアを置換する手法を用いて、動物モデルにおいて脳内の免疫異常と発達障害様の行動異常とを回復させることに成功しました。

本研究成果は、2025年3月3日に、国際学術誌「*Communications Biology*」のオンライン版に掲載されました。



1. 背景

小脳は哺乳類の脳後部に位置し、動物の運動やバランスに重要な働きを持つ脳部位です。また、運動学習と呼ばれる無意識の反射運動にも関与しています。しかし近年では、小脳は単に運動機能だけにかかわるのではなく、様々な脳部位と強調して活動することで、発音・発話、体性局在、方位選択性、課題遂行、注意、作業記憶、視覚応答、数学的思考、恐怖、感情、報酬学習など、様々な機能を持つ高次な脳機能を担うことが知られています。このような小脳の高次機能は、大脳皮質などとの連携した活動として行動に表れると考えられます。同グループはこれまでに、小脳で細菌感染が関わる急性炎症が起こると、神経細胞の可塑性^(注1)が誘導されて脳の過興奮が起こり、鬱様症状や自閉症様症状が起こることを示していました (Yamamoto et al., 2019, PMID: 31509752)。しかしながら、妊娠・発達期の慢性炎症による小脳機能異常や精神疾患への寄与に関してはその機序が未解明でした。また、妊娠期の感染症罹患と出生後の社会的ストレスが、性差による違いを伴って、精神疾患リスクを高めることは疫学的に知られていましたが、その神経・免疫系に関する生理学的メカニズムは十分に解明されていませんでした。

2. 研究手法・成果

本研究では、妊娠期のウイルス感染症を模倣した母体免疫活性化^(注2)と、発達期に社会的敗北ストレス^(注3)を繰り返し与えることで、2HIT 精神疾患モデルマウスを雄と雌の両性別で作製しました。この2HIT マウスでは、特に小脳においてミクログリア^(注4)の数とそのターンオーバーが増加していることが確認できました。また、超多重抗体染色^(注5)によって「ストレス関連ミクログリア^(注6)」と呼ばれる新たなミクログリア分画を発見しました。さらに、小脳の神経細胞が脱落していること、小脳の神経細胞の活動電位発火が半減していること、そして生きた動物の脳全体の活動を非侵襲的に調べることで小脳が関わる機能回路が低下していることも見出しました。動物の社交性や自由探索行動、不安様行動を網羅的に調べた結果、オスとメスのストレスマウスの広範な行動異常が見られ、特にメスの方が高いストレスレジリエンス^(注7)を示すこともわかりました。これらの精神疾患様行動異常に関わる小脳機能の低下は、ミクログリアを小脳特異的に抑制することで回復させることができることもわかりました。この成果は、小脳機能低下が動物の発達障害様行動異常に関与することを示し、ミクログリアの置換によって症状を改善できることを示すものです。

3. 波及効果、今後の予定

精神疾患への関連が示唆されてきた小脳に着目し、慢性炎症ストレスによる疾患機序解明と予防・回復を実践することで、発達障害^(注8)に苦しむ多くの患者さん方の社会的理解を深めることができると考えています。また、私たちが既に同定している2HIT マウス脳のスレス関連免疫細胞が、精神疾患だけではなく認知症などの神経変性疾患の症状進行にも寄与する可能性もあります。これらの点を踏まえ、小脳機能に焦点を当て、雄雌両性で、さまざまな発達期ストレス条件で追求したことが本研究の意義となっています。また、複合ストレスによって発症する精神疾患の分子変容や、性別間でのレジリエンスの違いとミクログリアの関与への理解も進展させました。特に、性別依存的な2HIT マウスのスレスレジリエンスの発見は世界初であり、性ホルモンによるレジリエンス機序解明にも繋がると期待されます。さらに、ヒト疾患とモデルマウス脳の間空間プロテオミクス解析を精神疾患領域に導入することで、マーカータンパク質同定などの新たな知見が得られました。今後は、ミクログリアの細胞障害性をより安全に低下させ、精神疾患様行動や学習異常を改善させることを目指します。

4. 研究プロジェクトについて

予算の出資者：住友ファーマ株式会社、小野薬品工業株式会社、田辺三菱製薬株式会社、杏林製薬株式会社 [医学研究科 創薬医学講座] に感謝の意を表します。本グループをご支援頂いた武田薬品工業株式会社（吉川京子博士ら）にも感謝いたします。

本研究は、三菱財団（大槻 元）、武田科学振興財団（大槻 元）、武田薬品工業株式会社（大槻 元）、日本学術振興会（JSPS）科研費（基盤 B）（19H03547）（櫻井 武 & 大槻 元）、科研費（基盤 C）（23K05978）（大槻 元）、日本医療研究開発機構（JP24gm6910013（AMED-PRIME 大槻 元）、JP24zf0127010（ムーンショットプロジェクト 伊佐 正、大槻 元 他）および JP23wm0425019（吉田眞理、日本脳バンクネット）、および JSPS WISE プログラム「京都大学 メディカルイノベーション大学院プログラム（MIP）」（山脇優輝、彦坂桃花）のご支援を受けて実施しました。

関連研究機関：

京都大学、関西医科大学、岐阜大学、愛知医科大学、中国医学科学院、チューリッヒ大学、アラバマ大学、スタンダード・バイオツールズ株式会社

<用語解説>

（注 1）可塑性 神経細胞が活動依存的に活動電位の発火頻度やシナプス伝達効率などの応答性を、一定期間変化させる適応現象。さまざまなイオンチャネルの発現および機能変化が寄与し、学習・記憶の基盤現象と考えられている。

（注 2）母体免疫活性化 妊娠中の母親がウイルスや微生物による感染症に罹患した際に、その免疫システムが反応して過剰な炎症を引き起こすこと。このような炎症反応が、胎児の神経発達に悪影響を及ぼす可能性があり、結果として自閉症や統合失調症などの神経発達障害のリスクが高まることが示唆されている。

（注 3）反復社会的敗北ストレス 繰り返し受ける社会的な敗北や劣位の状況が引き起こす心理的および生理的なストレス。特に社会的な地位の低下や人間関係における繰り返しの敗北経験が、ストレス反応を引き起こし、心身に悪影響を及ぼし、うつ病や不安障害の発症に関係していることが示されている。動物実験では、慢性的なストレスが蓄積され、脳の構造や神経伝達に変化をもたらす、最終的に行動や認知機能に異常が生じることが示唆されている。

（注 4）ミクログリア 脳や脊髄など中枢神経系に存在する主要な免疫細胞。ミクログリアは、脳内での異物侵入や感染、損傷、低酸素などに反応し、異常な細胞や病原体を排除する役割を持つ（免疫・生体防御）。またミクログリアは、神経細胞の健全さを監視しており、損傷を受けた神経細胞や死んだ細胞を取り除く役割も担う（神経の監視と修復）。脳内でのシナプス（神経細胞間の接続）の形成や再編成、機能変化にも関与し、神経回路の調整に重要な役割を果たす（神経回路の精緻化）。通常、ミクログリアは外的な刺激や損傷に対して活性化し、脳内で炎症反応を引き起こす。この活性化が過剰になると、脳内での炎症が慢性化し、神経変性疾患や精神疾患に関与する。

（注 5）超多重抗体染色 通常、抗体染色は特定の抗原（例えば、特定のタンパク質）に対する限られた数の抗体を使用して、その抗原の存在や分布を示すが、超多重抗体染色ではこの抗体の数を大幅に増やし、一度のサンプル処理で複数のターゲットを検出することができる。シグナル検出には、多数の金属結合型抗体についての質量分析を行う。これにより、複雑な生物学的プロセスや細胞間の相互作用をより詳細に調べることができ、空間的な情報も得ることができる。

(注 6) ストレス関連ミクログリア 慢性炎症ストレスに応じて脳内に出現するミクログリア集団。ミクログリアは中枢神経系（脳や脊髄）の免疫細胞で、通常は異物排除や損傷修復、神経保護機能を担うが、ストレスがかかったり、病態や老化が進行するとその機能や状態が変化する。ストレス関連ミクログリアはタンパク質発現レベルでクラスターリングされたストレス病態に関する特徴的なミクログリアで、Iba-1、TREM2、IL6ST、TGFBR2、MHC-II を主な特徴的タンパク質として、本研究によって見出された。

(注 7) ストレスレジリエンス ストレスや困難な状況に対して、心理的・生理的に適応し、回復する能力のことを指す。ストレスに対してどれだけ強く、または柔軟に対処できるかという「回復力」のこと。この能力は、動物個体がストレスフルな出来事や環境に直面したとき、精神的・身体的にダメージを受けることなく、または受けてもその状態から早く回復し、再び日常生活に戻れる力を指す。

(注 8) 発達障害 発達障害は、子どもの発達過程で生じる脳や神経系の障害で、主に社会性、言語、学習、運動能力、認知機能に影響を与えます。自閉症スペクトラム障害 (ASD)、注意欠陥・多動性障害 (ADHD)、学習障害 (LD)、発達性言語障害が代表的な症状。発達障害の原因は完全には解明されていないが、遺伝的要因や環境的要因が関与していると考えられている。また、早期に適切な支援や治療を受けることで、社会適応力や学業成績の向上が期待できる。

<研究者のコメント>

私たちの研究では、小脳におけるストレス応答性ミクログリアが、雌雄の 2HIT マウスにおいて感受性とレジリエンスの表現型を決定することが確認され、特に雌マウスがより高いストレス耐性を示したことに驚きました。この発見は、慢性炎症ストレスに対する性差が特定の条件下で小脳に現れることを示唆しており、精神疾患の個別化医療において性差を重要な要素として考慮する必要があることを示しています。これらの発見により精神疾患だけではなく、神経変性疾患や加齢に関する治療にも応用できる可能性があります。

予想外の発見として、主に二つの点を挙げたいと思います。このプロジェクトを始めた際、当初私たちは 2HIT マウスにおいて重要な脳の部位を特定しようとしていました。そのため、以前一緒に協力したことがある今井 宏彦講師（現・岐阜大学准教授）に依頼して、安静状態での磁気共鳴画像法 (MRI) を実施してもらいました。機能的 MRI データを解析した結果、予想外にも小脳の機能的結合が低下していることがわかりました。一方で、多くの研究は前頭皮質や中脳領域に焦点を当てていました。そこでさらに、神経発達障害の患者さんの *in vivo* 安静状態 MRI のビッグデータ解析を行い (AMED、ATR、川人教授の公開データリソース、PMID: 27075704)、ヒト精神疾患患者さんの脳においても小脳機能低下が確認できました。

次に私たちは 2HIT 表現型の回復に、ミクログリア除去と自己再生を適用することによって表現型を回復させることに成功しました。この方法を「ミクログリア置換」と呼んでいます。しかし、ミクログリアとマクロファージの全身的な除去は通常免疫力を低下させ、感染症に罹患する危険性が高まります。この課題に対処するために、筆頭著者の彦坂桃花さんとシーナ・M・シャルベッター博士が協力し、小脳特異的なミクログリア置換に成功し、これにも驚くほど回復効果がありました。このことを 2 点目として挙げたいと思います。

<論文タイトルと著者>

タイトル： Maternal immune activation followed by peripubertal stress combinedly produce reactive microglia and confine cerebellar cognition. (母体免疫活性化と思春期前後の社会敗北ストレスが組み合わさることで、反応性ミクログリアが生成され、小脳認知機能が制限される)

著者： Momoka Hikosaka, Md Sorwer Alam Parvez, Yuki Yamawaki, Souichi Oe, Yuan Liang, Yayoi Wada, Yukie Hirahara, Taro Koike, Hirohiko Imai, Naoya Oishi, Sina M. Schalbetter, Asuka Kumagai, Mari Yoshida, Takeshi Sakurai, Masaaki Kitada, Urs Meyer, Shuh Narumiya, and Gen Ohtsuki

掲載誌： *Communications Biology* DOI : 10.1038/s42003-025-07566-2