

Title	ミクログリアによる中枢神経系の恒常性維持メカニズムの解明
Sub Title	Mechanisms for the microglia-mediated maintenance of the brain homeostasis
Author	久保田, 義顕(Kubota, Yoshiaki)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2018
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2017.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>大脳・脊髄をはじめとする中枢神経系は、ヒトの生命活動(呼吸や心拍など)や高次機能(思考や記憶など)を統合する器官であり、個体としての生命・精神活動に必須である。中枢神経系は組織学的に神経、グリア、血管などから成り、それら異種細胞間相互作用の重要性が、近年世界的に認識され、精力的に解析されつつも、機能的な観点からの詳細なメカニズムは明らかではない。本研究は、申請者らのマイクロアレイ解析(Takase et al Blood 2012)において、血管内皮に強く発現する新規分子の一つとして見出された新規分子Lrrc33(leuine rich repeat containing 33)の意外な機能、つまりミクログリア静止状態の維持作用を切り口とし、中枢神経系の恒常性維持メカニズムの一端を明らかにすべく遂行された。Lrrc33欠損マウスの組織、行動異常を詳細に解析する中で、実際にミクログリア活性化による自然免疫反応がその表現型の原因なのかどうか検証すべく、TLR阻害剤、TLRノックアウトを行ったが、TLR3阻害剤、またはTLR3ノックアウトにより有意な表現型の軽減が認められた。また、ミクログリアの異常活性化によってTNFaやIL1bなどの炎症性サイトカインの著しい発現上昇がみられるが、これに関してもTNFa阻害剤やTNFノックアウトによって、有意な表現型の軽減が認められた。また、理研脳科学研究所との共同研究により、自閉症DNAサンプルにおいて見出された、Lrrc33のde novo変異3つに関し、それらをマウスで再現すべく、Crispr/Cas9を駆使した点突然変異マウスを作製し、現在F1マウスを得て、これらの交配により得られたマウスで行動解析を行う準備が整った。</p> <p>The central nervous system (CNS) such as brain and spinal cord integrates various physiological phenomena and high-order mental activities. CNS is constituted not only by neurons but also by multiple other cell types like glia and vascular cells. Autism spectrum disorder (ASD) refers to a complex developmental disorder that impairs social interaction, communication, and behavioral flexibility. Although ASD is highly heritable, its etiology is complex and involves multiple cellular and molecular mechanisms. Here we found that aberrant activation of microglia, cells responsible for innate immunity in the central nervous system, caused by conventional or myeloid-specific deletion of Lrrc33 (leuine rich repeat containing 33) in mice leads to severe ASD-like behavioral abnormalities. Mechanistically, massively secreted inflammatory cytokines due to constitutive activation of TLR3 in Lrrc33-deficient microglia persistently damage brain neurons. Moreover, genomic analysis of human samples found novel SNPs in the Lrrc33 gene specific to ASD patients. We are now in the process of the generation of knock-in mice recapitulating such mutations. In the next year, we are planning to confirm their behavioral abnormalities. Taken together, our results suggest that innate immunity is highly associated with human ASD pathology and immune modulatory drugs could ameliorate a population of human ASD.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2017000002-20170360

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	医学部坂口光洋記念講座	職名	教授(有期)	補助額	2,000 千円
	氏名	久保田 義顕	氏名(英語)	Yoshiaki Kubota		
研究課題(日本語)						
マイクログリアによる中枢神経系の恒常性維持メカニズムの解明						
研究課題(英訳)						
Mechanisms for the microglia-mediated maintenance of the brain homeostasis						
研究組織						
氏名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
久保田義顕 (Yoshiaki Kubota)		医学部・機能形態学・教授				
田中謙二 (Kenji Tanaka)		医学部・精神神経科・准教授				
本田岳夫 (Takeo Honda)		医学部・解剖学・講師				
芝田晋介 (Shinsuke Shibata)		医学部・電子顕微鏡研究室・講師				
1. 研究成果実績の概要						
<p>大脳・脊髄をはじめとする中枢神経系は、ヒトの生命活動(呼吸や心拍など)や高次機能(思考や記憶など)を統合する器官であり、個体としての生命・精神活動に必須である。中枢神経系は組織学的に神経、グリア、血管などから成り、それら異種細胞間相互作用の重要性が、近年世界的に認識され、精力的に解析されつつも、機能的な観点からの詳細なメカニズムは明らかではない。本研究は、申請者らのマイクロアレイ解析(Takase et al Blood 2012)において、血管内皮に強く発現する新規分子の一つとして見出された新規分子Lrrc33(leuine rich repeat containing 33)の意外な機能、つまりマイクログリア静止状態の維持作用を切り口とし、中枢神経系の恒常性維持メカニズムの一端を明らかにすべく遂行された。Lrrc33 欠損マウスの組織、行動異常を詳細に解析する中で、実際にマイクログリア活性化による自然免疫反応がその表現型の原因なのかどうか検証すべく、TLR 阻害剤、TLR ノックアウトを行ったが、TLR3 阻害剤、または TLR3 ノックアウトにより有意な表現型の軽減が認められた。また、マイクログリアの異常活性化によって TNFa や IL1b などの炎症性サイトカインの著しい発現上昇がみられるが、これに関しても TNFa 阻害剤や TNF ノックアウトによって、有意な表現型の軽減が認められた。また、理研脳科学研究所との共同研究により、自閉症 DNA サンプルにおいて見出された、Lrrc33 の de novo 変異 3 つに関し、それらをマウスで再現すべく、Crispr/Cas9 を駆使した点突然変異マウスを作製し、現在 F1 マウスを得て、これらの交配により得られたマウスで行動解析を行う準備が整った。</p>						
2. 研究成果実績の概要(英訳)						
<p>The central nervous system (CNS) such as brain and spinal cord integrates various physiological phenomena and high-order mental activities. CNS is constituted not only by neurons but also by multiple other cell types like glia and vascular cells. Autism spectrum disorder (ASD) refers to a complex developmental disorder that impairs social interaction, communication, and behavioral flexibility. Although ASD is highly heritable, its etiology is complex and involves multiple cellular and molecular mechanisms. Here we found that aberrant activation of microglia, cells responsible for innate immunity in the central nervous system, caused by conventional or myeloid-specific deletion of Lrrc33 (leuine rich repeat containing 33) in mice leads to severe ASD-like behavioral abnormalities. Mechanistically, massively secreted inflammatory cytokines due to constitutive activation of TLR3 in Lrrc33-deficient microglia persistently damage brain neurons. Moreover, genomic analysis of human samples found novel SNPs in the Lrrc33 gene specific to ASD patients. We are now in the process of the generation of knock-in mice recapitulating such mutations. In the next year, we are planning to confirm their behavioral abnormalities. Taken together, our results suggest that innate immunity is highly associated with human ASD pathology and immune modulatory drugs could ameliorate a population of human ASD.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
久保田義顕	免疫ストレスの解剖学的基盤	免疫ストレス公開シンポジウム	2017年8月18日			