

ミクログリアに着目した加齢依存的な不安障害の発症メカニズム

河合 喬文, 岡村 康司

大阪大学大学院 医学系研究科 統合生理学教室

【研究の背景】

酸化ストレスは、古くから不安障害に寄与することが明らかにされている(Hovatta et al., Nature, 2005)。酸化ストレスの要因となるミクログリアは、加齢と共にその性質を大きく変えるため、加齢に伴う不安障害と深く関わる可能性がある。これまでに申請者は、ミクログリア特異的な活性酸素制御因子 Hv1 を欠損することで、加齢によって生じる不安障害が軽減することを見出していた。

【目 的】

本研究では前述の「Hv1 を欠損することで、加齢によって生じる不安障害が軽減する」という現象に焦点を当て、生化学、分子生物学、形態学を組み合わせた検証を行うことで、酸化ストレスと不安障害の関連性、及びその老化との関連性について明らかにすることを目的とした。

【方 法】

野生型および Hv1 を欠損した雄マウスを用い、異なる週齢のマウスを解析した。複数の脳領域(大脳皮質、線条体)を用い、以下の項目について解析した。

1. 酸化ストレス:タンパク質のカルボニル化を指標に解析した。
2. ミクログリアの形態:Iba1 抗体を用いた免疫組織化学によって行った。
3. 遺伝子発現解析:定量 PCR 及び RNAseq を行った。RNAseq によって得られたデータは NextBio を用い、過去のマイクロアレイデータとの比較解析を行った。

【結 果】

1. Hv1 欠損により大脳皮質における酸化ストレスが加齢依存的に変化する

Hv1 欠損による脳内への酸化ストレスへの影響を調べたところ、その影響は加齢に依存して生じていることが明らかとなった。また、興味深いことに、この Hv1 による作用には脳領域への依存性も見られ、大脳皮質において軽度の酸化ストレスの増大が見られたが、線条体では見られなかった。また、ミクログリアの形態を免疫組織化学的に調べたところ、酸化ストレスの結果に一致するように、Hv1 を欠損した大脳皮質では加齢依存的にミクログリアの形態に変化が見られることも分かった。

2. Hv1 欠損により、大脳皮質では特定の代謝型受容体の発現量が変化する

RNAseq の結果から、Hv1 欠損マウスの大脳皮質では、線条体と比べ大きな遺伝子変動が起きていることが明らかとなった。また、その中でも不安障害関連遺伝子として特定の代謝型受容体(ドーパミン受容体、セロトニン受容体など)の発現量が増大していることが明らかとなった。興味深いことに、NextBio を用いた解析から、今回認められた Hv1 欠損による遺伝発現変化は、脳の加齢に応じて生じる遺伝子発現変化と非常に強い相関があった。すなわち、Hv1 を欠損した大脳皮質では、遺伝子発現レベルがより若齢に近い状態に維持されていることが明らかとなった。

【考 察】

今回、(1) Hv1 欠損により特定の脳部位(大脳皮質)が加齢依存的に軽度の酸化ストレスに晒されること、(2) それに伴い、不安障害に関わる遺伝子発現に変化が認められること、(3) 遺伝子発現レベルでは老化に遅れが生じていること、が明らかとなった。今回の結果は、軽度の酸化ストレスには脳の老化を遅らせる働きがあり、ひいては不安行動の軽減に寄与する可能性を示した初めての研究である。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本メカニズムの詳細を明らかにすることで、これまで殆ど着目されてこなかった酸化ストレスの新たな側面が明らかになることが期待され、臨床的意義も非常に大きい発見であると言える。

【参考・引用文献】

Hovatta, I., Tennant, R. S., Helton, R. et al. (2005) Glyoxalase 1 and glutathione reductase 1 regulate anxiety in mice. Nature, 438, 662-666.)