

生命と化学

2020年度採択研究代表者

2022年度

年次報告書

橋本 翔子

理化学研究所 脳神経科学研究センター

研究員

棍棒型ミクログリアの神経変性における機能解析

研究成果の概要

本研究の目的は、RNA-seq 解析によって棍棒型ミクログリアに特徴的な遺伝子発現を見出し、特徴的な遺伝子の神経変性における機能を明らかにすることである。

棍棒型ミクログリアは、GCLC-cKO(グルタチオン合成酵素の神経特異的ノックアウトマウス)において観察される。まず、組織化学的解析により、棍棒型ミクログリアの挙動について月齢を追って観察した。棍棒型ミクログリアの数については、アメーバ型ミクログリアの数より1, 2か月若齢でピークが来ることが明らかになった。棍棒型ミクログリアの出現部位について、大脳皮質では、第 5 層から外側へ伸びており、海馬では、CA1 領域(神経変性が顕著)に多くみられ、錐体細胞層から歯状回に向かって伸びていた。一方、アメーバ型ミクログリアは、大脳皮質においては、第 2/3 層(神経変性が顕著)、海馬では、CA1 領域の錐体細胞層(神経変性が顕著)に多くみられた。また、透明化処理をした脳組織において棍棒型ミクログリアをより詳細に観察したところ、長く伸びたミクログリアがいくつか連なってさらに長い形を形成していることがわかった。

また、GCLC-KO におけるシングルセル RNA-seq(scRNA-seq)を行った。これにより、ミクログリアを遺伝子発現プロファイルに基づいて細分化(クラスター分類)した。さらに、各クラスターに特徴的に発現する遺伝子について、in situ hybridization による発現解析を行い、複数の遺伝子について、棍棒型ミクログリアにおける発現を確認した。この結果から、棍棒型ミクログリアは、homeostatic より、活性化型のミクログリアに近い遺伝子発現様式を示すことが明らかとなった。

【代表的な原著論文情報】

1) [Shoko Hashimoto](#), Yukio Matsuba, Mika Takahashi, Naoko Kamano, Naoto Watamura, Hiroki Sasaguri, Yuhei Takado, Yoshihiro Yoshihara, Takashi Saito, Takaomi C Saido “Neuronal glutathione loss leads to neurodegeneration involving gasdermin activation.” Scientific reports 13(1) 1109, 2023