

新生児期の脳損傷後に起きるグリオシスと血管新生が Glial cells missing 1 によって誘導されることを同定

【研究のポイント】

- 脳損傷直後に Gcm1 の発現が上昇し、グリオシスや血管新生を誘導する。
- Gcm1 は、DNA 脱メチル化および転写因子として作用する。
- グリオシスや血管新生を調節することで、脳損傷からの再生を促進する可能性がある。

【概要】

外傷や脳梗塞のような血流障害などによる脳の損傷では、グリア細胞の一種であるアストロサイトが活性化して引き起こされるグリオシスが必発です。受傷後の急性期には、損傷部位を隔離して正常な脳を保護する働きがあると考えられていますが、慢性期には傷跡が瘢痕化しててんかんの原因となったり、神経細胞の軸索伸長を妨げて、機能の再建をむしろ抑えてしまったりする可能性があります。今回滋賀医科大学は、グリオシスのトリガーとなる因子として、glial cells missing 1 (Gcm1) を同定しました。

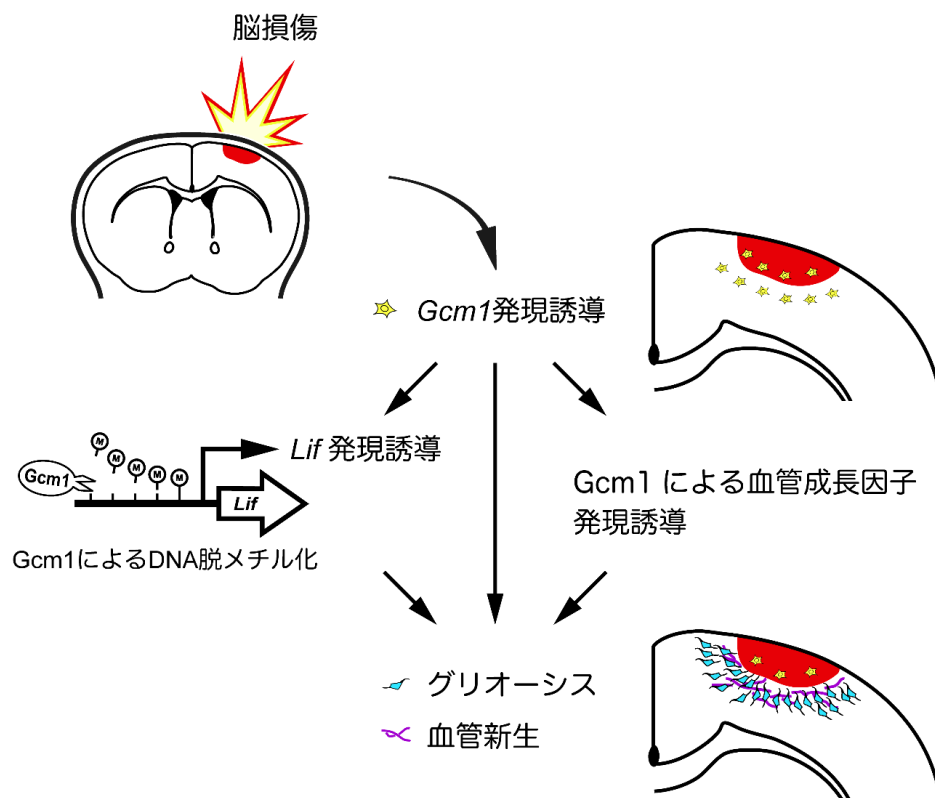
【研究の背景】

glial cells missing はショウジョウバエで発見された遺伝子で、神経細胞/グリア細胞の運命決定に欠かせませんが、哺乳類における相同遺伝子 Gcm1 の働きはよく分かっていませんでした。Gcm1 が働かないと胎盤がうまく形成されず、不妊の原因の1つになることは知られていましたが、脳における機能は十分に調べられていませんでした。また、脳損傷後にグリオシスが起きることは古くから知られていますが、意外なことに、アストロサイトが活性化するメカニズムは不明なままでした。

【研究手法・成果】

私たちは新生児期の脳損傷モデルマウスを用い、損傷後短時間で Gcm1 の発現が誘導され、その後のグリア細胞増生や血管新生に重要な役割をもつことを見出しました。

脳に外傷などのダメージを受けると、中心部(図の赤色の部分)は壊死を起こし、生き残っている周辺部にグリオシスと血管新生が見られます。慢性期には受傷部が縮小して瘢痕化していきます。損傷直後に一過性に発現する Gcm1 が、DNA 脱メチル化を促進することで、アストロサイトを強力に活性化する Lif 遺伝子や、血管新生を促す血管成長因子遺伝子を誘導する一連のメカニズムを明らかにすることができました。



【今後の展望】

今回の研究結果により、Gcm1 の働きを制御することでグリオシスを適切なレベルに調節できれば、脳機能の再生を促進する治療法の開発につながることを期待されます。

【補足説明】

グリオシス: 脳への外傷や虚血、感染などの刺激にアストロサイトが反応し、増殖するとともに活性化して線維性タンパク質が増加する。活性化アストロサイトが密に集積するため、脳の弾力性が失われて固い瘢痕組織になる。

DNA 脱メチル化: 生物の遺伝情報が書き込まれているゲノム DNA は、エピジェネティクスと呼ばれる修飾を受けるが、その1つが DNA メチル化である。ゲノム DNA のシトシンがメチル化されると、近傍の遺伝子の発現が抑制され、逆に DNA が脱メチル化されると遺伝子発現が増加する。

血管新生: 既にある血管から、血管成長因子などの働きによって、新しい血管が分岐してできる。

【論文情報】

雑誌名:iScience

タイトル: Glial cells missing 1 triggers gliosis and angiogenesis after neonatal brain injury

著者: Yoshitaka Hayashi, Asmaa Abdullah, Satoshi Fuke, Nur Azrah Fazera Mohd Ariffin, Kenny Anak Daun, Naoko Morimura, Kazuhiko Nakabayashi, Shoji Tatsumoto, Yasuhiro Go, Toshihiko Hosoya, Seiji Hitoshi

公開日: 2025年10月25日

Doi: 10.1016/j.isci.2025.113860

【お問い合わせ先】

<研究について>

滋賀医科大学 生理学講座(統合臓器生理学部門)

教授 等 誠司

TEL: 077-548-2148 / E-mail: hitoshi@belle.shiga-med.ac.jp

<機関窓口>

滋賀医科大学総務企画課広報係 板垣 聡

TEL: 077-548-2012 / E-mail: hqkouhou@belle.shiga-med.ac.jp