

基礎研究：生理学講座統合臓器生理学部門

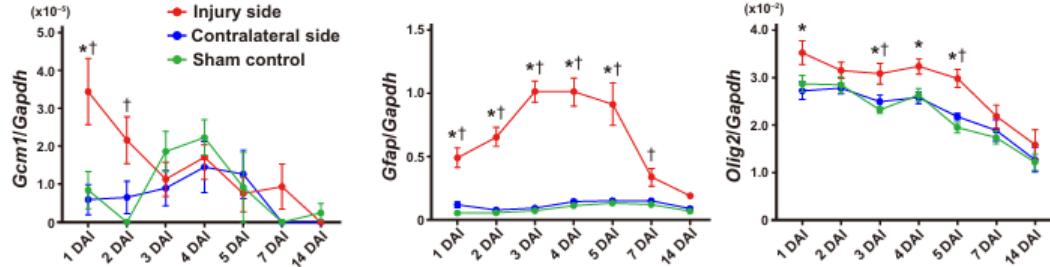
テーマ：Glial cells missing 1制御による新生児脳障害の治療

■ 背景

外傷や脳虚血等により脳が損傷すると、アストロサイト活性化によりグリオーシスが起こる。グリオーシスは損傷直後は損傷部位を隔離して正常組織の保護へ働くと考えられているが、時間経過と共に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再建を抑制したりすることがある。グリオーシスでは炎症性サイトカイン放出、JAK/STAT3活性化などが認められるが、標的分子の同定はほとんど報告がない。

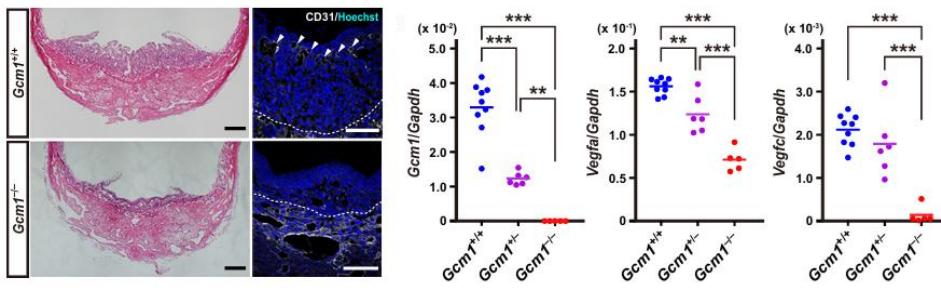
■ 研究内容

生後2日目のマウス頭部へ冷凍金属棒を押し当てて脳冷却損傷モデルを作成した。損傷側および対側半球、およびシヤム手術群の同じ領域から採取したサンプルにつき経時的にRT-qPCR解析を行った。下図に示す様に、脳の冷却損傷により直後にNestin陽性細胞(神経幹・前駆細胞)でGlia cells missing 1 (GCM1)の発現が有意に上昇し、それに続いて損傷周辺部(ペナムブラ領域)でGFAP陽性アストロサイトおよびOlig2陽性オリゴデンドロサイト前駆細胞の蓄積が認められた。



脳損傷3日後のGfap 遺伝子内のメチル化 CpG の頻度は有意に低下し、これはGCM1(+/-)マウスでは消失していることより、GCM1が脱メチル化プロセスに寄与していることが示唆された(右図)。

さらに、GCM1はVEGF-AおよびVEGF-Cの活性を介して、損傷部位および発達中の脳における血管新生を強力に誘導した。GCM1欠損の胚で見られる胎盤迷路の形成不全は、GCM1が介在する血管新生の欠如が主な原因であると考えられ、これが胚致死につながると考えられた。



iScience, 28, 113860, 2025

■ 製薬企業との協働

GCM1はショウジョウバエで発見された遺伝子で、神経細胞とグリア細胞の運命決定に欠かせない事が判っていたが、哺乳類での役割はこれまで不明であった。GCM1は脳損傷後のグリオーシス(神経膠症)と血管新生の両方を引き起こすトリガーである可能性が示唆され、GCM1の機能を制御する化合物は脳損傷の治療薬となる可能性がある。本研究は国立成育医療研究センター、生理学研究所、理化学研究所との共同研究の成果である。我々と協働してGCM1調節剤の探索研究に協働して下さる企業を求めていきます。

■ 生理学講座統合臓器生理学部門のホームページ

<https://www.shiga-med.ac.jp/~hqphysi1/>