

令和7年7月23日

報道機関 各位

大脳髄膜由来線維芽細胞は脳常在マクロファージと協調して髄鞘形成不全マウス脳皮質における炎症を促進する

■ ポイント

- ・髄鞘形成不全モデルマウスを用いて、脳皮質における慢性活動性炎症の持続メカニズムを解明した。
- ・髄膜(軟膜)由来線維芽細胞と脳常在マクロファージの相互作用が、慢性炎症病変形成において中心的な役割を果たす。

■ 概要

富山大学学術研究部医学系の奥野のリ子助教らの研究グループは、血小板由来増殖因子受容体^{※1}(PDGFR) α 遺伝子の神経系特異的条件付きノックアウト(N-PR α -K0)によりマウスに髄鞘^{※2}形成不全を誘導し、N-PR α -K0マウスの大脳皮質における炎症の慢性化メカニズムを解析することに成功した。その結果、軟膜由来線維芽細胞と脳常在マクロファージの間に炎症を持続させる細胞間サーキットが形成され、線維化、グリオシス、血管新生、神経細胞における酸化ストレスを引き起こすことが明らかになった。さらに、軟膜由来線維芽細胞に高発現しているPDGFR α の中和抗体をN-PR α -K0マウスに投与することで、線維芽細胞の脳皮質への侵入および関連する組織学的変化が抑制されることを確認した。これらの研究結果によって、軟膜由来線維芽細胞と脳マクロファージの相互作用が脳の炎症病態、例えば多発性硬化症の増悪などにおいて重要な役割を果たす可能性を指摘した。

* 本研究結果は、「*Acta Neuropathologica Communications*」に2025年7月4日(金)(日本時間)に掲載されました。

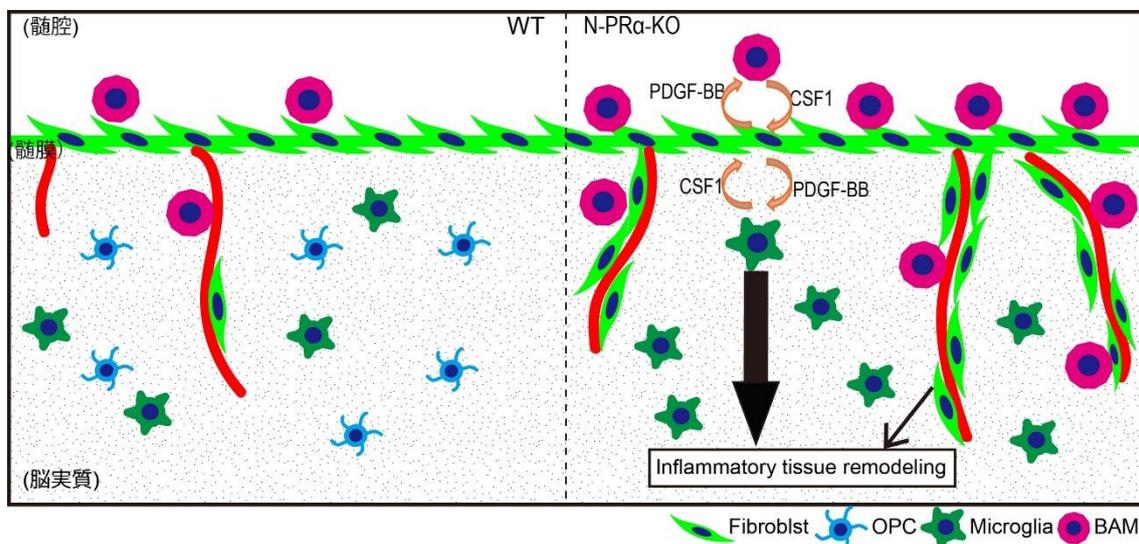
■ 研究の背景

脳を構成する細胞群の細胞間相互作用は、多発性硬化症をはじめとする多様な難治性神経変性疾患の病態形成に関与する可能性が疑われているが、詳細な分子メカニズムは不明である。難治性神経変性疾患の脳における血管周囲線維芽細胞(perivascular fibroblast, pvF)の役割が注目されつつあるが、起源や機能の理解は十分ではない。また、脳には、脳境界マクロファージ(Border associated macrophage, BAM)およびミクログリアからなる固有のマクロファージ群が存在する。末梢臓器ではマクロファージ/線維芽細胞の協調的作用は様々な慢性炎症をもたらすことが知られているが、この協調作用は脳では検証されていない。本研究では、進行性の難治性神経変性疾患の基礎となる持続的な慢性炎症が発生するメカニズムの解明を目的とし、髄鞘形成不全を表現型とするN-PR α -K0マウス大脳皮質の病態を解析した。特に、髄鞘形成不全に伴って誘導されるPDGFR α 陽性pvFの起源と機

能、ならびに脳常在マクロファージとの相互作用に着目し、神経変性疾患における未解明の炎症性遷延分子メカニズムを明らかにすることを試みた。

■研究の内容・成果

N-PR α -KO マウスでは、野生型マウスと比較し、髄鞘は低形成となる。一方で脳血管周囲の pvF が豊富に誘導されていた。組織学的に、pvF は髄膜と連続性に分布し、脳血管に沿って経時的に脳実質深部へ進展していた。免疫組織学的検討によって、線維芽細胞の供給源と推定される髄膜三層(硬膜、くも膜、軟膜)のうち軟膜に類似していることが示唆された。さらにシングルセル解析によって、pvF が軟膜由来であることを確認し、脳血管周囲への豊富な移行とともに線維化や血管新生に関わる機能的特徴を獲得していることを特定した。BAM も pvF に先行して増加・進展し、両者の空間的・時間的関連が示唆された。さらに、pvF と BAM、ミクログリアは PDGF-BB や CSF1 シグナル経路を介して相互に活性化し、脳実質の内外で持続性に炎症を増幅するサーキットを形成していることを解明した。また、BAM は YAP1/TAZ 経路を通じて初期の pvF の活性化に寄与することが明らかとなった。PDGFR α 中和抗体の投与による pvF の抑制は、脳実質の炎症性組織改変を緩和し、慢性炎症状態に起因する神経変性疾患の治療に貢献する可能性が示唆された。



■今後の展開

本知見は、脳の神経変性疾患において、線維芽細胞と免疫細胞の相互作用を標的とした新規治療戦略を開発する上で重要な知見となるものである。

【用語解説】

※1) 血小板由来増殖因子受容体

血小板由来増殖因子（PDGF）に結合する受容体で、細胞の増殖、遊走、分化に関与する。

※2) 髓鞘

神経細胞の軸索を覆う絶縁性の脂質層で、神経軸索の保護の役割も果たす。

【論文詳細】

論文名 : Brain macrophages and pial fibroblasts promote inflammation in a hypomyelination model

著者 : Okuno N., Yamamoto S., Hamashima T., 他

掲載誌 : *Acta Neuropathologica Communications*

DOI : <https://doi.org/10.1186/s40478-025-02063-3>

【本発表資料のお問い合わせ先】

富山大学学術研究部医学系

教授 高田尚良

TEL : 076-415-8880 Email : ktakata@med.u-toyama.ac.jp