



脳血管障害で発現増加する遺伝子を欠損させることにより
グリア細胞の増殖がより顕著になることを発見

2021年4月6日

国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター

脳血管性認知症は認知症の中でもアルツハイマー病に次いで多い疾患ですが、血管病変がどのような機序で認知機能低下をもたらすか、詳しくは分かっておりません。今回、脳血管障害時に発現増加する遺伝子の一つを欠損するマウスを作成し、行動異常が増悪するとともにグリア細胞の増殖がより顕著になることを米国の専門誌に報告しました。この結果は、*Journal of Neuroinflammation* 誌に2021年4月4日付（JST）で掲載されました。

今回、国立長寿医療研究センター（理事長：荒井秀典）の認知症先進医療開発センター、分子基盤研究部の鈴木香研究員、篠原充副部長、里直行部長のグループは三重大学の富本秀和教授、大阪大学の真下知士 現東京大学教授らとの共同研究により、*B cell translocation gene-2 (Btg2)* 遺伝子を欠損するマウスを作成し、さらにその脳血流障害モデルを解析しました。その結果、*Btg2* 遺伝子を欠損するマウスでは脳血流を障害した場合、オープン・フィールド試験における総移動距離が有意に増加することが判明しました（図1）。さらに脳の白質²⁾においてアストロサイト³⁾および単球⁴⁾・マクロファージ⁵⁾のマーカーが増加していました（図2）。

この遺伝子「*Btg2* 遺伝子」は脳血管障害時だけでなく、我々が最近報告した、肥満・糖尿病を合併したアルツハイマー病モデルにおいても発現増加する遺伝子群⁶⁾クラスター⁷⁾10の一つであることから（参考文献）、神経変性に共通した因子である可能性があります。また、*Btg2* 遺伝子を欠損したアストロサイトでは炎症刺激時における細胞増殖がより増加していたことから、*Btg2* 遺伝子は炎症刺激時における細胞増殖に対し、抑制的に働く可能性が示唆されました。

クラスター10に属する遺伝子の病気における役割は全く分かっていませんでしたが、今回の我々の研究によってその一端を明らかにしたことになります。今後、さらに、これらの遺伝子の機能解析を進めることにより、アルツハイマー病や脳血管性認知症の病態が明らかとなり、その結果として認知症に対する創薬につながることを期待されます。

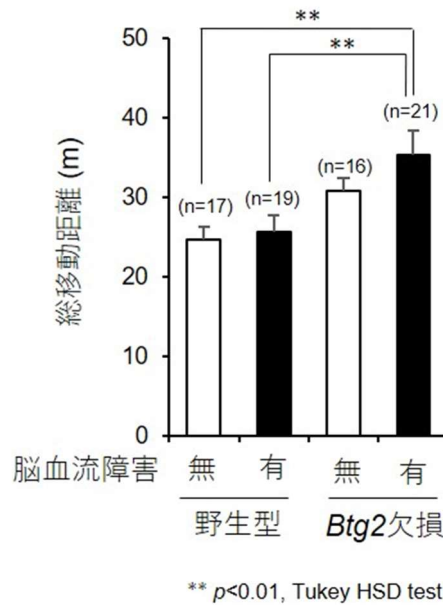


図1. オープン・フィールド試験

30cm 立方ケージにおける 15 分間の自由行動下での移動距離を測定。*Btg2* 欠損マウスでは脳血流障害時の総移動距離が増加。

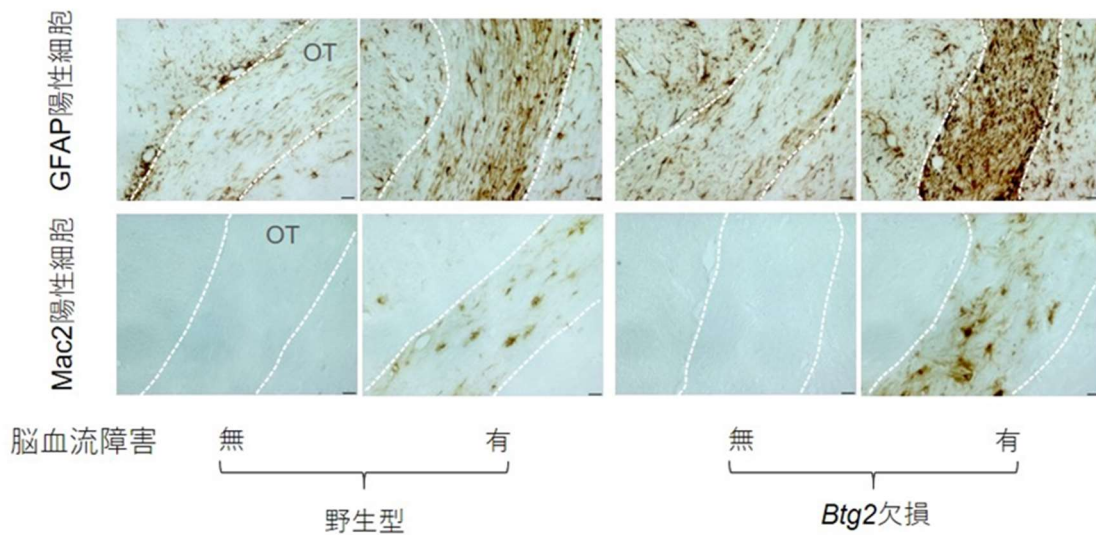


図2. 白質におけるアストロサイト・マクロファージの活性化

アストロサイトのマーカーである GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) および単球・マクロファージのマーカーである Mac2 の免疫染色像 (茶色部分が陽性細胞)。*Btg2* 欠損マウスでは脳血流障害時のアストロサイトと単球・マクロファージのマーカーの発現が顕著に増加している。

OT: Optic Tract[®]、視索(白点線内側)、スケール、20 μ m。



【用語説明】

- 1) …神経組織において、その結合・支持・栄養補給などの役割を果たす細胞。
- 2) …神経線維の集合からなる白色の部分。
- 3) …グリア細胞の一つ。神経細胞や他のグリア細胞を取り囲み、終足（end-foot）と呼ばれる構造で毛細血管に接し、神経組織と血液との物質交換を行う。
- 4) …白血球の一種で、骨髄で生産され、末梢血中に移動し、血管外の組織や体腔に遊走して組織固有のマクロファージに分化すると考えられている。
- 5) …単球に由来し、さまざまな組織中で貪食能をもつ大型の細胞に分化したものの総称。
- 6) …複数の遺伝子の集合
- 7) …同種のもの
- 8) …視神経の線維が交差したあとの名称で視束ともいう。

【参考文献】

Mitsuru Shinohara[#], Masataka Kikuchi[#], Miyuki Onishi-Takeya, Yoshitaka Tashiro, Kaoru Suzuki, Yasuhiro Noda, Shuko Takeda, Masahiro Mukouzono, Seiichi Nagano, Akio Fukumori, Ryuichi Morishita, Akihiro Nakaya, Naoyuki Sato*

Upregulated expression of a subset of genes in *APP;ob/ob* mice: Evidence of an interaction between diabetes-linked obesity and Alzheimer's disease.

FASEB BioAdvances, 2021.

URL : <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1096/fba.2020-00151>

[#]筆頭著者、*責任著者

【発表論文】

Kaoru Suzuki, Mitsuru Shinohara, Yoshihiro Uno, Yoshitaka Tashiro, Ghupurjan Gheni, Miho Yamamoto, Akio Fukumori, Akihiko Shindo, Tomoji Mashimo, Hidekazu Tomimoto and Naoyuki Sato*

Deletion of B-cell translocation gene 2 (BTG2) alters the responses of glial cells in white matter to chronic cerebral hypoperfusion.

Journal of Neuroinflammation, 18, Article number: 86 (2021).

URL :

<https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-021-02135-w>

*責任著者



国立研究開発法人 **国立長寿医療研究センター**

National Center for Geriatrics and Gerontology

【リリースの内容に関するお問い合わせ】

<この研究に関すること>

国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター

認知症先進医療開発センター分子基盤研究部長 里直行

〒474-8511 愛知県大府市森岡町七丁目430番地

電話 0562(46)2311 (内線 6331) E-mail : nsato@ncgg.go.jp

<報道に関すること>

国立長寿医療研究センター総務部総務課総務係長 里村亮

電話 0562(46)2311 (内線 4623) E-mail : r-satomura@ncgg.go.jp