

β ブロッカーによるミクログリア抑制作用の報告

洲鎌 秀永 柿沼 由彦

日本医科大学 生体統御科学

Evidence of Beta-blocker, Propranolol, Inhibiting Microglial Activation, an Effect Specific to Microglial Cells, but Not to Astrocytes

Shuei Sugama and Yoshihiko Kakinuma

Department of Physiology, Nippon Medical School

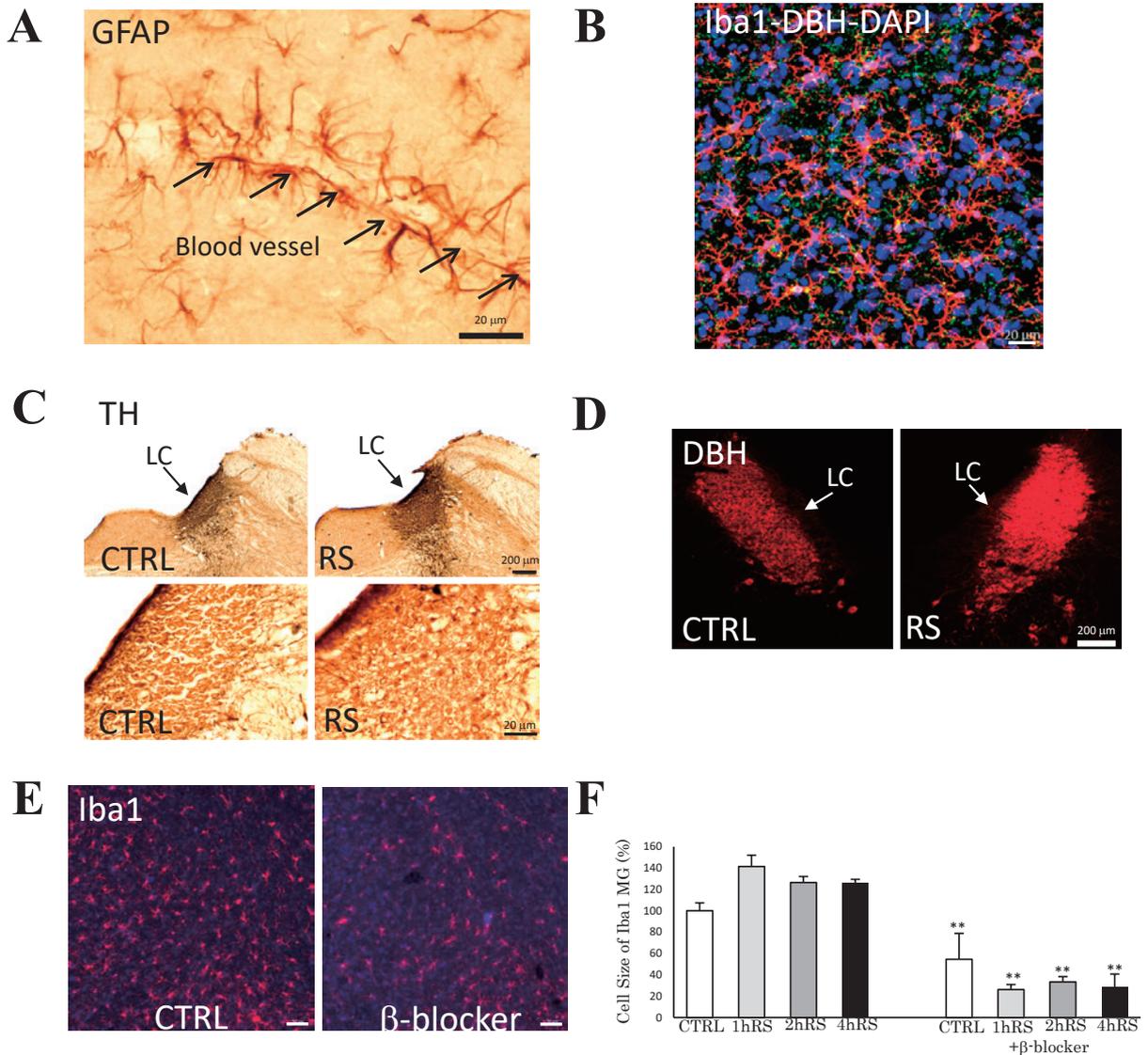


図 1

脳には独特な防衛システムが存在する。血液脳関門 (Blood-Brain Barrier, 通称 BBB) である (図 1, A)。BBB を通過できない末梢免疫細胞に代わり、脳内ではアストロサイト、オリゴデンドロサイト、ミクログリアの非神経細胞が免疫活動を取り行っている (図 1, B)。ミクログリアは血液細胞や末梢免疫細胞と同じく中胚葉由来であり、末梢免疫細胞に一番近い細胞である。

ミクログリアはスペインの神経解剖学者 Del Rio-Hortega によって、1919 年、最初に確認された¹⁾。脳内細胞の約 10% に相当し、その形態的变化は驚くほどダイナミックである。ミクログリアは、非活性化状態では小さい細胞体、細長い突起を有するが、活性化してくると細胞体が肥大し、突起が太く短くなる。更に、活性化が進むと、アメーバ状を呈することもある。その活性化は、虚血 (Ischemia)、損傷 (Injury)、神経切断 (Axotomy)、有毒物質暴露 (Toxic substance) などによって引き起こされる。活性化したミクログリアは、IL-1 β 、IL-6、TNF α などの炎症性サイトカインを分泌し、神経細胞に障害的に作用する²⁾。

著者らは世界に先駆け、ストレス時にミクログリア活性化が生じることを報告した³⁾。その後、ミクログリアは様々な病態に関与することが明らかになってきた。うつ病、双

極性障害、自閉症、睡眠障害、高血圧、肥満、高血糖、脳卒中などで報告されており、ミクログリアがストレスによって様々な影響を受けることが示唆されている。

個体がストレスを受けると、視床下部-下垂体-副腎皮質の HPA 軸の活性化と共に、交感神経系の亢進が生じることは知られている。その際に、青斑核 (Locus coeruleus, LC) でのノルアドレナリン合成が亢進し (図 1, C と D)、脳内に広く分布した軸索突起を經由しミクログリアに対し β アドレナリン受容体 (β AR) を介しなんらかの制御を行っている。

著者らは、臨床の現場で降圧剤として用いられる β ブロッカーであるプロプラノロールのミクログリアへの作用を突きとめた。プロプラノロール (10mg/kg, 腹腔内注射) の投与によって、ミクログリア活性化の抑制効果を明らかにした⁴⁾ (図 1, E と F)。その作用はアストロサイトでは見られず、ミクログリアへの特異性が高かった。形態のみならず、炎症性サイトカインの抑制も見られた。これらの所見を受け、ノルアドレナリンがストレス応答時のミクログリア活性化を引き起こしていると考えている。更には、脳内リンパであるグリンパティック・システム (Glymphatic system) への関与も示唆されている⁵⁾。

図 1A GFAP 染色画像 (A)

ラットのコントロール状態 (CTRL) の視床下部周辺の染色像を示す。アストロサイトによる脳内血管の BBB を示す。

図 1B ラット (CTRL) 視床下部周辺での、Iba1 陽性ミクログリア (赤)、DBH 陽性 (緑) のノルアドレナリン神経の突起、および DAPI (青) を示す。

図 1C, D TH (C) と DBH (D) 免疫染色像

ラットの CTRL と 2 時間拘束ストレス状態 (RS) での TH (Tyrosine hydroxylase) と DBH (Dopamine

β -hydroxylase) 染色像を示す。拘束ストレスにより青斑核 (LC) での TH と DBH いずれも著しい増加を示す。脳内ノルアドレナリン合成の増加が示唆される。

図 1E ラットの CTRL に対比して β ブロッカー投与 (β -blocker) による Iba1 を示す。Scale bar = 50 μ m。

図 1F β ブロッカーによる Iba1 陽性のミクログリア形態の抑制を示す。 β ブロッカー非投与群と β ブロッカー投与群での比較において、それぞれ CTRL, 1hRS, 2hRS, 4hRS において有意差あり (**p<0.01, n=4)。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Del Rio-Hortega Hortega P: El 'tercer element' de los centros nerviosos. Poder fagocitario y movilidad de la microglia. Bol Soc Esp Biol Ano 1919; ix: 154-166.
2. Sugama S, Kakinuma Y: Noradrenaline as a key neurotransmitter in modulating microglial activation in stress response. Neurochem Int 2021; 143: 104943.
3. Sugama S, Fujita M, Hashimoto M, Conti B: Stress-induced morphological microglial activation in the rodent brain: involvement of interleukin-18. Neuroscience 2007; 146: 1388-1399.

4. Sugama S, Takenouchi T, Hashimoto M, Ohata H, Takenaka Y, Kakinuma Y: Stress-induced microglial activation occurs through β -adrenergic receptor: noradrenaline as a key neurotransmitter in microglial activation. J Neuroinflammation 2019; 16: 266.

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。