

化学物質によるゲノム毒性等生体影響の最小化に関する検討

研究分担者 小泉修一 山梨大学 医学部長・薬理学教授

研究要旨

老化によるゲノム毒性におけるミクログリアの役割を明らかにし、ミクログリアへの介入方法の開発を行った。これまで正常マウスを用い、colony stimulating factor-1 受容体 (CSF-1R) 拮抗薬の ON/OFF によるミクログリア「リセット」及びミクログリア移植により、ミクログリア置換法の最適化を行ってきた。本年は、老齢マウス（24ヶ月齢）を用いた検討を行った。老齢マウスのミクログリアは、数、形態ともに若年マウスのそれらと大きく異なっていた。老齢マウスのミクログリアは、アメボイド状の形態を呈し、また数も大きく低下していた。また老齢マウスは、CSF-1R 拮抗薬に対する感度が低く、ミクログリアの除去率は低下していた。老齢マウスにおいて、ミクログリアの性質が大きく変化していること、これがゲノム毒性等周辺神経細胞へ大きく影響している可能性が示唆された。CSF-1R 拮抗薬によるミクログリアの除去も不完全であったが、リセットや移植等により、老齢マウスのミクログリアを置換する手法が確立できれば、ミクログリアに介入して加齢によるゲノム毒性等の最小化に貢献できる可能性が示唆された。

研究分担者

小泉 修一 山梨大学医学部 教授

A. 研究目的

ミクログリアは、脳内外の環境変化に極めて敏感な脳細胞であり、化学物質または老化による変化をいち早く受けやすい細胞である。またミクログリアは情報発信能力を持っているため、老化等によるミクログリアのゲノム毒性は、シナプス再編、ネットワーク再編等、脳の中核機能に大きな影響を与える。そこで本研究では、化学物質や老化により障害を受けたミクログリアを、正常、あるいは若齢ミクログリアと置換することで、ゲノム毒性等の生態影響を最小化する方法を開発する。本年度は、老齢マウスを用い、そのミクログリアの形態、性質、さらに置換技術に関する検討を行う。

B. 研究方法

研究には、24ヶ月齢の老齢マウスを用いた。ミクログリアの形態解析は、Iba1抗体を用いて行った。またミクログリア置換のための、ミクログリア除去はCology stimulating factor-1 受容体 (CSF-1R) 拮抗薬の PLX3397 (1, 200ppm) を餌に混ぜて、2週間投与することで行った。

（倫理面の配慮）

動物実験は、山梨大学動物実験安全委員会に計画書を提出し、承認を受けた後、山梨大学学長の許可の元で遂行した。

C. 研究結果

(1) 老齢マウスのミクログリア形態

ミクログリアの数及び形態は、老齢マウス(24ヶ月齢)と若齢マウス(3ヶ月齢)では大きく異なっていた。老

齢マウスのミクログリア数は、大脳皮質では約85%、海馬では約50%、と若齢マウスと比較して顕著に低下していた。ミクログリアの形態をSholl analysisで解析した。老齢ミクログリアはアメボイド状であり、突起の複雑性が海馬では約70%に、海馬では40%程度にまで低下していた。

(2) 老齢マウスミクログリアのCSF-1R拮抗薬PLX3397感受性

ミクログリアのPLX3397感受性は、老齢及び若齢で大きく異なっていた。PLX3397により、若齢ミクログリアは大脳皮質及び海馬ともに95%以上が除去された。老齢ミクログリアは、大脳皮質で約75%、海馬では約50%が除去されたに過ぎなかった。

D. 考察

老齢マウスでは、ミクログリアの数、形態及び CSF-1R 拮抗薬感受性が大きく低下しており、これらは、シナプス、神経細胞さらに周辺細胞機能の機能低下に寄与している可能性が示唆された。また脳部位による差異も認められ、脳部位特異的な機能低下との関連性が示唆された。今後は、老齢マウスにおいて、ミクログリアのリセット(除去/自己増殖)、移植による置換が可能であるか否かを確認し、置換法を最適化することで、これら老齢ミクログリアの毒性を最小化できるか否か、またそのメカニズムの解析を行う。

E. 結論

老齢ミクログリアは数・形態・機能が大きく低下していた。また、老齢ミクログリア独自の置換法開発も必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Shimozono K, Kim YJ, Hata T, Nan H, Saito K, Mori Y, Ueno Y, Isono F, Iwasaki M, **Koizumi S.** Ohtsuka T, Takiyama Y. (2025) 4-Phenylbutyric acid improves gait ability of UBAP1-related spastic paraplegia mouse model: Therapeutic potential of SPG80. **Int J Mol Sci.** Oct 8;26(19):9779. doi: 10.3390/ijms26199779.
- (2) Ono Y, Tanaka K, Sato E, Ito M, Zhang D, Honda M, Ogawa T, Tagaya H, Fukuda T, Shinozaki Y, Kato K, **Koizumi S.** Yoshino O. (2025) Activated eosinophil plays a role in promoting fibrosis in endometriotic lesion. **Sci Rep.** Jul 31;15(1):28015. doi: 10.1038/s41598-025-13855-x.
- (3) Kubota Y, Shigetomi E, Parajuli B and ***Koizumi S.** (2025) Astrocytes: Crucial signal transducers that convert norepinephrine inputs to ATP signaling in the brain. **Purinergic Signalling.** Aug 19. doi:

10.1007/s11302-025-10109-3s.

- (4) Parajuli B, Doi H, Shigetomi E, Suzuki H, Saito K, ***Sawada K, *Koizumi S.** (2025) Development of a label-free Ca^{2+} image sensor to visualize extracellular Ca^{2+} dynamics in the biological samples. **Biosensors and Bioelectronics (IF=10.5)**, June27, 287, 117729. doi: 10.1016/j.bios.2025.117729

2. 学会発表

無し

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し