

2026年6月18日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

## 脳内の「遊撃手」ミクログリアが、傷ついた神経細胞を包み込み 保護する仕組みを解明 —アルツハイマー病をはじめとする神経疾患に対する新たな治療戦略の 開発に期待—

### Iba1 Deficiency Impairs Microglial Synaptic Remodeling and Neuronal Survival After Axonal Injury

慶應義塾大学医学部内科学教室（神経）/慶應義塾大学病院 メモリーセンターの関口 耕史助教、伊東大介特任教授らの研究チームは、顔面神経切断による軸索損傷（注1）モデルを用いて、ミクログリア（注2）に広く発現するタンパク質 Iba1（AIF1：注3）が、損傷後の神経細胞周囲のシナプス再編（注4）および運動ニューロンの生存に重要な役割を持つことを明らかにしました。

ミクログリアは、神経損傷、炎症、神経変性など（の脳内環境）の変化に素早く反応して患部に集積し、形態や遺伝子発現を変化させて脳を守る細胞です。例えば、神経損傷後、ミクログリアは運動ニューロンの細胞体周囲に集まり被覆し、シナプスをはぎとることが知られていました（シナプス・ストリッピング）。しかし、この過程がどのような分子機構に基づき、どのような生物学的意義を持つかについては十分にはわかっていませんでした。

本研究では、ミクログリアに広く発現している Iba1 の欠損マウスと野生型マウスに顔面神経切断を行い、免疫組織化学、電子顕微鏡解析、単一核 RNA シーケンス（注5）を組み合わせ、切断に伴って生じる（神経）軸索損傷後の顔面神経核（注6）におけるミクログリアと運動ニューロンの応答を解析しました。その結果、Iba1 欠損マウスでは、損傷後のミクログリアによる運動ニューロン被覆や接触が低下し、野生型で認められるシナプス再編が不十分となり、後期には運動ニューロン生存率の低下と DNA 損傷応答の亢進が認められました。

本成果は、Iba1 が障害を受けた神経細胞とミクログリアの相互作用を制御し、神経細胞保護に関与することを示すものです。近年、アルツハイマー病では、Iba1 陽性ミクログリアが老人斑の形成や除去に深く関与し、病態の進行に重要な役割を果たすことが明らかになっています。今後、Iba1 の機能を制御し、ミクログリアの働きを適切に調整することで、アルツハイマー病をはじめとする神経疾患に対する新たな治療戦略の確立につながることで期待されます。

本研究結果は、2026年5月6日（UTC / GMT）に国際学術誌 *Journal of Neuroinflammation*（オンライン版）に掲載されました。

#### 1. 研究のポイント

- Iba1 欠損マウスでは、顔面神経切断後のミクログリアによる ChAT 陽性運動ニューロン

の被覆および接触が低下しました。

- 野生型マウスでは軸索損傷後に運動ニューロン周囲のシナプスのはぎ取られ、再編されましたが、Iba1 欠損マウスではこの反応が不十分でした。
- 単一核 RNA シーケンスにより、損傷後のミクログリアおよび運動ニューロンの転写応答が Iba1 欠損により変動することが示されました。
- 損傷後期には、Iba1 欠損マウスで運動ニューロン生存率の低下と DNA 損傷を示す  $\gamma$ H2AX (注 7) 陽性核の増加が認められ、Iba1 を介したミクログリア応答が神経細胞保護に関与することが示されました。

## 2. 研究の背景

中枢神経系の免疫細胞であるミクログリアは、神経損傷、炎症、神経変性疾患などに素早く応答して形態や遺伝子発現を変化させ、障害部位に集まります。顔面神経切断モデルでは、軸索を損傷された運動ニューロンの細胞体周囲にミクログリアが集まり、シナプスをはぎ取り、再編する「シナプス・ストリッピング」と呼ばれる現象が古くから知られています。一方で、ミクログリアの正確な役割、意義はよくわかっていませんでした。

Iba1 (ionized calcium-binding adapter molecule 1) はミクログリアの代表的なマーカーとして広く用いられてきましたが、ミクログリアの運動性、突起形成、食食様機能などに関与する可能性も示唆されています。一方で、Iba1 が生体内の軸索損傷応答においてどのような役割を担い、神経細胞の生存にどの程度影響するのかは明らかではありませんでした。

そこで本研究では、Iba1 欠損マウスを用いて、顔面神経切断後のミクログリアの形態変化、運動ニューロン周囲のシナプス再編、細胞間相互作用、ならびに運動ニューロンの長期的な生存を多面的に解析しました。

## 3. 成果と意義

本研究では、片側の顔面神経を切断した後、顔面神経核におけるミクログリアと ChAT 陽性運動ニューロンの変化を解析しました。

### (1) Iba1 欠損により、顔面神経切断に伴って生じる軸索損傷損傷後のミクログリア—運動ニューロン接触が低下

野生型マウスでは、軸索損傷後にミクログリアが運動ニューロンの細胞体周囲へ集積し、ニューロン表面を覆うような反応が観察されました。一方、Iba1 欠損マウスでは、ミクログリアの運動ニューロン被覆や接触が低下しており、損傷後の細胞間相互作用が障害されていることが示されました。

### (2) 運動ニューロン周囲のシナプス再編が不十分に

電子顕微鏡および免疫組織化学解析により、野生型マウスでは軸索損傷後に運動ニューロン周囲のシナプス入力に変化 (シナプス・ストリッピング) することが確認されました。これに対し、Iba1 欠損マウスではこのようなシナプス再編が十分にできていませんでした。Iba1 が損傷後のミクログリアによるシナプス環境の調整に関与する可能性が示されました。

### (3) 単一核 RNA シーケンスによる細胞種別の応答解析

顔面神経核を対象とした単一核 RNA シーケンス解析では、野生型マウスでは軸索損傷後にミクログリアおよび運動ニューロンの遺伝子発現が変化することがわかりました。一方、Iba1 欠損下では、損傷応答性ミクログリア状態や運動ニューロン側の転写応答に異常がみられ、Iba1 の欠損が神経—免疫細胞間の応答全体に影響する可能性が示されました。

#### (4) 損傷後期の運動ニューロン生存に影響

損傷後期の解析では、Iba1 欠損マウスで ChAT 陽性運動ニューロンの生存率が低下し、DNA 損傷を示す  $\gamma$ H2AX 陽性核が増加していました。これらの結果から、Iba1 を介したミクログリア応答が、損傷後の神経細胞保護に関与することがわかりました。

以上より、本研究により、Iba1 がミクログリアの単なる組織学的マーカーではなく、軸索損傷後のシナプス再編と神経細胞生存に関与する機能的分子であることが示されました (図 1)。これらの知見は、神経損傷後の細胞間相互作用を理解するうえで、ミクログリア機能を分子レベルで捉える新たな手がかりになると考えられます。

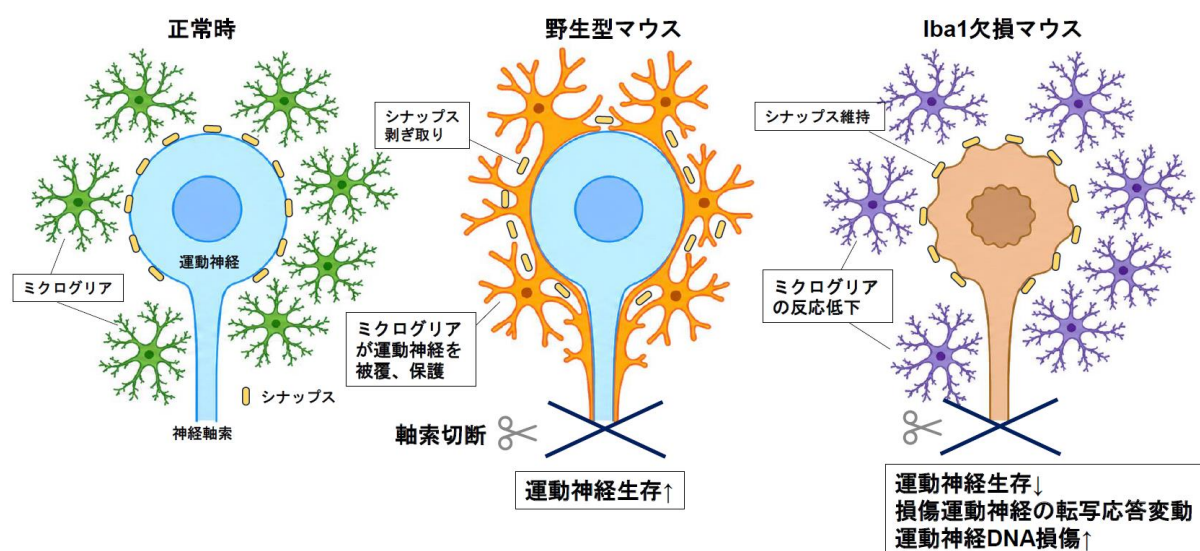


図 1. Iba1 は軸索損傷後のミクログリアによる運動ニューロン被覆・シナプス再編に関与する (模式図)

#### 4. 今後の展望

Iba1 を介する軸索損傷に対するミクログリアの応答は、神経変性疾患、脳卒中、脱髄疾患など、さまざまな神経疾患に共通する重要な病態基盤と考えられます。特にアルツハイマー病では、Iba1 陽性ミクログリアが老人斑の形成や除去に関与し、病態の進行に重要な役割を果たすことが示されています。本研究成果を発展させ、Iba1 の機能を介してミクログリアの働きを制御することができれば、神経疾患に対する新たな治療戦略の確立につながることを期待されます。

#### 5. 特記事項

本研究は、JSPS 科研費 JP21H02812, JP22H04922 および文部科学省 特色ある共同研究拠点の整備の推進事業 (FY2021–2023, JPMXP0621467949) の支援を受けて実施されました。

## 6. 論文情報

- ・ 英文タイトル : Iba1 Deficiency Impairs Microglial Synaptic Remodeling and Neuronal Survival After Axonal Injury
- ・ タイトル和訳 : Iba1 欠損は軸索損傷後のミクログリアによるシナプス再編と神経細胞生存を障害する
- ・ 著者 : Koji Sekiguchi, Hirotaka Shoji, Tomoko Shindo, Jumpei Sasabe, Daiki Tokuyasu, Jin Nakahara, Tsuyoshi Miyakawa, Daisuke Ito
- ・ 掲載誌 : *Journal of Neuroinflammation* (オンライン版)
- ・ DOI : <https://doi.org/10.1186/s12974-026-03848-6>

### 【用語解説】

- (注 1) 軸索損傷 : 神経細胞から伸びる軸索 (電気信号を伝える細長い突起) が切断または障害されること。神経細胞体にも二次的なストレス応答を引き起こす。
- (注 2) ミクログリア : 異常が起きた場所に素早く集まって対応する免疫細胞。このように状況に応じて役割を変え、神経細胞を守ったり、老廃物を取り除いたり、炎症を調整したりするミクログリアの性質は、野球で広い守備範囲を担う「遊撃手」にたとえられる。
- (注 3) Iba1 (AIF1) : ミクログリアに広く発現するカルシウム結合タンパク質。組織学的なミクログリアマーカーとして広く用いられるが、細胞骨格制御や突起形成などにも関与する可能性がある。
- (注 4) シナプス再編/シナプス・ストリッピング : 神経損傷後に、神経細胞体周囲のシナプス入力が増減または再配置される現象。ミクログリアがこの過程に関与することが知られている。
- (注 5) 単一核 RNA シーケンス : 細胞核ごとの遺伝子発現を解析する手法。凍結組織からも解析しやすく、脳組織内の複数の細胞種の応答を細胞種別に評価できる。
- (注 6) 顔面神経核は、脳幹と呼ばれる脳の深い部分にある神経細胞の集まりで、顔の筋肉を動かす指令を出す重要な場所。私たちが笑う、目を閉じる、口を動かすといった表情や顔の動きは、この顔面神経核から出る顔面神経を通じて筋肉に伝えられる。
- (注 7)  $\gamma$ H2AX : DNA 損傷応答の指標として用いられる分子。核内の  $\gamma$ H2AX 陽性シグナルは、DNA 損傷またはそれに関連する細胞ストレスの存在を示す。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

---

### 【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 内科学教室 (神経) / 慶應義塾大学病院 メモリーセンター  
特任教授/センター長 伊東 大介 (いとう だいすけ)

TEL : 03-3353-1211 E-mail : [dito@keio.jp](mailto:dito@keio.jp)

<https://keio-memory-clinic/>

---

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課：岡見・飯塚・奈良・加納

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL：03-5363-3611 FAX：03-5363-3612 E-mail：med-koho@adst.keio.ac.jp

<https://www.keio.ac.jp/ja/med/>