

2019年6月12日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

## 脳を守るバリアの形成には「壊し屋」が必要 — ショウジョウバエを用いた新たな知見の発見 —

慶應義塾大学医学部生理学教室の菅田浩司専任講師、岡野栄之教授らの研究グループは、脳が異物侵入を防ぐためのバリア機能の形成に必要なメカニズムを発見しました。

体の中を流れる血液の約15%は脳に存在しており、栄養の運搬や不要物質を搬出しています。従って、神経細胞や脳の精緻な機能を維持するためには、有害な物質が血管から脳に漏れ出ないようにする仕組みや、不要な物質を速やかに血液中に押し戻す仕組みが必要です。脳内の毛細血管が有するこのようなバリア機能を血液脳関門（注1）と呼び、その機能は脳の炎症や脳腫瘍、さらには加齢によっても低下することが知られています。しかし、血液脳関門の形成や機能を維持する仕組みの多くは未解明でした。

今回、医学・生物学分野で古くからモデル生物として汎用されているショウジョウバエの脳とそのバリア機能を実験モデルとして、この仕組みの解明に取り組みました。ヒトとショウジョウバエでは、脳と血液（ハエでは体液）の接触を厳密に制限する仕組みや、それを制御する遺伝子に共通点が多いことが知られています。

今回の研究の結果、バリア機能をもつ血液脳関門の仕組みが正しく形成されるためには、マトリックスメタロプロテアーゼ（Mmp）（注2）というグループに属するタンパク質分解酵素が不可欠であることを発見しました。これまで、この酵素は脳の炎症などにおいて、血管周囲のコラーゲンなどを分解することで血液脳関門の機能を低下させる「壊し屋」として知られていました。

本研究は、血液脳関門の形成における分子機構を明らかにするとともに、今後の脳疾患の治療や神経再生医療、さらにはiPS細胞等から血管内皮細胞を誘導する際の血液脳関門のバリア機能の向上に貢献することが期待されます。

本研究成果は『iScience』（オンライン版）で2019年6月11日（火）（米国東部時間）に公開されました。

### 1. 研究の背景と概要

脳内毛細血管の血管内皮細胞は、細胞同士がある種の閉鎖結合を形成することで血流から脳内への異物の侵入を厳密に制限しています。さらに、輸送体（トランスポーター）を介して不要物質を血液中に汲み出して除去するシステムを有します。このように脳を有害物質や不要な物質から厳密に「隔離」する一連のバリア機構は血液脳関門と総称されます。

ショウジョウバエの脳は体液に包まれる形で存在していますが、脳が体液に直接接触れるの

を防ぐために特殊な種類のグリア細胞が脳を覆っています。このグリア細胞は、ヒトの血管内皮細胞と同様に、細胞同士がヒトと類似点のある閉鎖結合を作ることによって体液から脳内への異物の侵入を制限しています（図1）。また、この細胞は異物を体液へ汲み出す輸送体も有しています。

このように、ヒトーショウジョウバエ間では、種を越えて血液脳関門の機能に共通点が多く、また、それらの機能を制御する遺伝子が進化的に保存されていることが知られています（参考文献1）。上記の点から、ショウジョウバエは血管を持たない生物であるにもかかわらず、血液脳関門の仕組みを解析する上での優れた研究モデルであると考えられています。

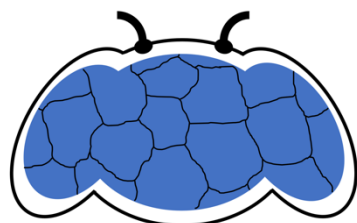
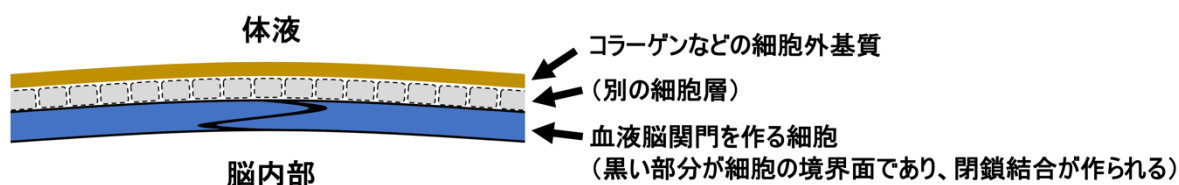


図1 ショウジョウバエ血液脳関門の模式図

(イラスト上) ショウジョウバエの脳は、体液に直接触れないように全面が薄い細胞 (青色) に覆われている。(イラスト下) 脳を輪切りにした断面の模式図。脳は血液脳関門を作る細胞など3層に覆われている。



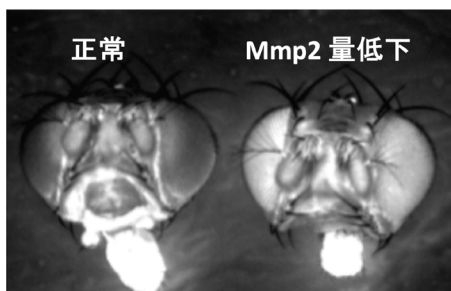
## 2. 研究の成果と意義・今後の展開

本研究は、血液脳関門の形成に必要な遺伝子の探索とその機能の解明を目的として実施されました。

正常な血液脳関門を持つハエでは体に注入した検査試薬が脳の中に侵入できないのに対して、血液脳関門の機能が低下したハエでは試薬が脳に侵入します。今回、血液脳関門の機能制御に関わる遺伝子を特定するため、5,000 以上の遺伝子についてその働きを抑制したハエを用意し、試薬の脳への到達を調査しました。これはハエが持つ遺伝子数の約 3 割に相当します。

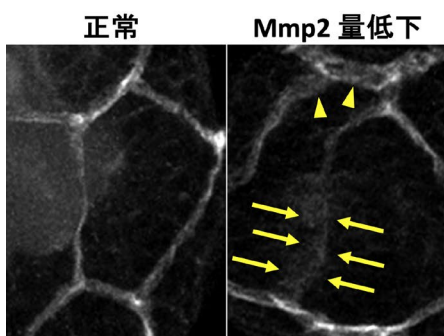
用意したハエの腹部に蛍光物質で標識された試薬を注入します。遺伝子の働きを抑制することで血液脳関門の機能が低下した場合、試薬が脳内に侵入するのでハエの複眼から蛍光が検出されます。この場合、この遺伝子は血液脳関門の機能に必要であったと言えます。逆に、ある遺伝子の働きを抑制しても血液脳関門の機能が低下しないならば、試薬が脳内に入れないので複眼から蛍光は検出されません。この場合、この遺伝子は血液脳関門の機能には必要ないと言えます。このように、蛍光の検出の有無により、血液脳関門のバリア機能が正常かどうかを推定することができ、またその時に検査した遺伝子が血液脳関門の機能に必要であったかが分かります。このシステムは、生きた状態のハエを対象に検査を行うことができます。

この結果、タンパク質分解酵素の1つであるマトリックスメタロプロテアーゼ2 (Mmp2) の量を低下させると、血液脳関門のバリア機能が低下することを見出し（図2）、グリア細胞間の閉鎖結合の形に異常を認めました（図3）。さらに、本来 Mmp2 によって分解されるはずであったコラーゲンが血液脳関門を作る細胞の周囲に蓄積していることがわかりました。



**図2 Mmp2 の量が低下すると血液脳関門のバリア機能が低下する**

(写真左) 正常なハエの腹部に蛍光色素で標識した検査試薬を注入しても、血液脳関門の働きによって脳への侵入は防止される。(写真右) 血液脳関門を形成する細胞での Mmp2 量が低下したハエでは、検査試薬が脳の中に到達する。その結果、蛍光色素によって複眼が光る。



**図3 Mmp2 を欠失すると、血液脳関門のバリア構造に異常を認める**

(写真左) 正常なショウジョウバエの血液脳関門では、細胞間に明確なバリアが確認できる。(写真右) Mmp2 が欠失したハエではバリア構造が不均一になる。矢頭の部分では構造が太くなっており、矢印の部分ではさらに構造が不明瞭になっている。

ショウジョウバエは似た特徴を持つ 2 種類の Mmp を有しますが、Mmp1 の量を低下させただけでは顕著な不都合は認められませんでした。このことは、Mmp2 がグリア細胞周辺のコラーゲンなどの特定の物質を選択的に分解することで血液脳関門の機能が形成されることを示唆しています。

これまで、Mmp に分類される酵素は脳の炎症時などにコラーゲンをはじめとする血管周囲の物質を分解することで血液脳関門の機能を破綻させる「壊し屋」として認知されていました。しかし今回の研究によって、この分解酵素やその働きは、血液脳関門の機能を破綻させる働きを持つ一方で、その形成にも不可欠であることが明らかになりました。

加えて、Mmp2 はグリア細胞が血液脳関門の機能を獲得する初期段階に必要であることを見出しました。

脳のバリア機能を形成・維持するための分子機構の解明は、神経細胞や脳の精緻な高次機能を理解する上で重要な課題です。本研究では、血液脳関門研究に適しかつ優れたモデル生物であるショウジョウバエを用い、網羅的な解析を行ったことにより新しい現象を見出しました。本成果は、血液脳関門のメカニズムの一端を解明する重要な知見であると考えられます。

今後、これらの知見をマウスなどの哺乳動物で検証していくことにより、また、Mmp がその制御下においてどのようなメカニズムで血液脳関門の形成を制御しているのかを解明していくことで、脳のバリア機能を形成する普遍的な仕組みの理解につながる研究となることが期待できます。さらに、本成果は、今後の脳疾患の治療や神経再生医療、さらには iPS 細胞から血管内皮細胞を誘導する際の重要な知見となると考えられます。

### 3. 特記事項

本研究は、JSPS 科研費 JP23790236、JP23122519、JP25122714、JP26111722、JP26670095、JP17K07116、慶應義塾学事振興資金、公益財団法人ブレインサイエンス振興財団、公益財団法人かなえ医薬振興財団、公益財団法人武田科学振興財団、公益財団法人三菱財団、公益財団法人持田記念医学薬学振興財団、公益財団法人稲盛財団の支援によって行われました。

#### 4. 論文

英文タイトル : Degradation of extracellular matrix by Matrix metalloproteinase 2 is essential for the establishment of the blood-brain barrier in *Drosophila*.

タイトル和訳 : ショウジョウバエにおいて、Mmp2 による細胞外基質の分解は血液脳関門の形成に不可欠である。

著者名 : 菅田浩司、島村理恵子、小泉-北島美智子、岡野栄之

掲載誌 : iScience (オンライン版)

DOI : 10.1016/j.isci.2019.05.027

#### 【用語解説】

(注1) 血液脳関門 : 脳内毛細血管の血管内皮細胞が有する機能の総称。細胞間の強固な結合による物理的なバリア機能と、不要物質を血管内に汲み出す化学的なバリア機能に大別される。バリア機能やそれに関連する遺伝子は種を超えてショウジョウバエにも保存されている。ある種のサメやエイなどの軟骨魚類や、ショウジョウバエをはじめとする昆虫では、この機能は血管ではなくグリア細胞と呼ばれる種類の細胞が担っていることが知られている。

(注2) Mmp (マトリックスメタロプロテアーゼ) : コラーゲンなどの細胞外基質などを分解することで組織の形態や細胞の機能、さらには細胞同士のシグナル伝達を調節する。

#### 【参考文献】

1. Page-McCaw, A., Ewald, A.J., and Werb, Z. (2007). Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8, 221-233.

※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生理学教室

専任講師

菅田 浩司 (かんだ ひろし)

TEL : 03-5363-3747

FAX : 03-3357-5445

E-mail : hirkanda@a6.keio.jp

#### 【本リリースの発信元】

慶應義塾大学

信濃町キャンパス総務課 : 鈴木・山崎

〒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

<http://www.med.keio.ac.jp/>

※本リリースのカラー版をご希望の方は上記までご連絡ください。