PRESS RELEASE

2026 年 10 月 21 日

国立大学法人　群馬大学
国立大学法人　神戸大学
国立大学法人　島根大学
群馬パース大学

脳白質の老化反応を抑える“ブレーキ”を発見

－“ブレーキ”を外すと白質の“老化モード”が早くから生じ、高齢期にはさらに強まる－

脳の中でも、神経線維の束である「白質[*1]」は加齢の影響を特に受けやすい場所です。

群馬大学大学院食健康科学研究科　大西浩史教授、同保健学研究科　尾池恵摘（大学院生）らの研究グループは、神戸大学、島根大学、群馬パース大学との共同研究により、脳の免疫細胞**「ミクログリア**[*2]」が持つ分子「**SIRPα（サープ・アルファ）**[*3]」が、この白質で起こる老化反応を抑える“ブレーキ”として働いていることを、マウスを用いた研究で明らかにしました。本成果は、白質老化の理解に新たな手がかりを与えるものです。

遺伝子を操作して、この“ブレーキ”をなくしたマウスでは、生後約半年の若さでも、白質の状態が約 2 歳の高齢マウスとよく似た“老化モード”になりました。変化はミクログリアから周囲のアストロサイト[*4] へと広がり、白質の中でも特定の場所で特に強く現れました。このマウスが高齢になると、自然な老化変化の上にこの老化反応がさらに上乗せされました。一方で、高齢になっても髄鞘[*5] の目立った減少は認められず、運動機能（白質機能が一部関与）はむしろ同年齢の対照マウスより保たれていました。ブレーキが外れると白質は“老化モード”に傾きますが、それが脳を守る反応なのか、脳の機能低下につながるのかは、今後の課題となります。本研究成果は、2026 年 10 月 14 日、国際学術誌「*Journal of Neuroinflammation*」オンライン版に掲載されました。

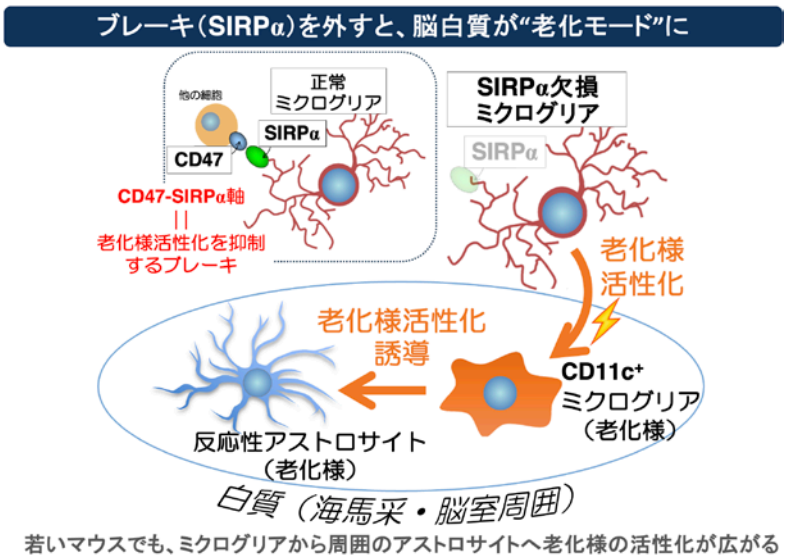

図 1　本研究の概要

1．本件のポイント

- 脳の中でも加齢の影響を受けやすい「白質」の老化反応に、脳の免疫細胞「ミクログリア」の分子「SIRPα」が“ブレーキ”をかけていることを発見。
- “ブレーキ”をなくすと、若いマウスでも白質が高齢マウスとよく似た**“老化モード”**になった。
  変化はミクログリアから周囲のアストロサイトへ広がり、白質の特定の場所で特に強く現れた。
- この変化は、DNA 損傷などを伴う「細胞老化」とは異なる、老化に伴う“高活性化状態”だった。
- “ブレーキ”をなくしたマウスが高齢になると、自然な老化変化の上に老化反応がさらに上乗せされた。それでも髄鞘の目立った減少はなく、運動機能はむしろ同年齢の対照マウスより保たれていた。
- **“老化モード”**が脳を守る反応なのか、あるいは脳機能低下の原因となるのか――善か悪かは今後の課題として残された。

2．本件の概要

背景

超高齢社会では、日常動作の不安定化、歩行障害や転倒、認知機能の低下などが要介護状態に直結し、重大な社会課題となっています。これらには、加齢に伴う脳機能低下が大きく関わっています。脳の中で神経線維が束になって走る「**白質**」は、脳の離れた領域どうしをつなぐ“通信ケーブル”の役割を担っており、加齢の影響を特に受けやすい場所です。老化した白質では、神経線維の変性や髄鞘の損傷とともに、脳の免疫を担うミクログリアや、神経細胞を支えるアストロサイトといった「グリア細胞」が活性化し、慢性的な炎症状態になることが知られています。しかし、これらのグリア細胞の活性化がどの順番で起こり、どの細胞が引き金となり、どのような分子がこの過程を制御しているのかは、よく分かっていませんでした。
また近年、老化した白質には「CD11c 陽性ミクログリア[*6]」と呼ばれる特殊なミクログリアが増えることが分かってきました。この細胞は、傷んだ髄鞘の残骸を片付けて脳を守るという見方がある一方、慢性的な炎症を通じて脳を傷つける方向へ働く可能性も指摘されており、その意義は議論が続いています。

研究グループは、ミクログリアの表面にある「**SIRPα**」に着目してきました。SIRPαは、他の細胞の表面にある CD47 と結合して「食べないで（Don't eat me）」という抑制シグナルを受け取り、ミクログリアの貪食や炎症反応にブレーキをかける分子です。
研究グループは 2019 年、ミクログリアだけで SIRPαを欠損させたマウスでは、脳に損傷がないにもかかわらず CD11c 陽性ミクログリアが白質に出現し、薬剤で起こした髄鞘の損傷（脱髄）がむしろ軽くなることを報告していました（*eLife* 誌）。しかし、このブレーキが外れた状態が白質全体に与える影響や、それが長く続いた際の影響、特に老化との関係は分かっていませんでした。

研究・成果

本研究では、ミクログリアだけで SIRPα遺伝子を取り除いた（“ブレーキ”をなくした）マウス（コンディショナルノックアウトマウス[*7]、以下「**SIRPα欠損マウス**」）を、若い時期（生後約半年）と高齢期（約 2 歳）で詳しく解析しました。

① 白質の“特定の場所”で、ミクログリアが老化型に

SIRPα欠損マウスでは、CD11c 陽性ミクログリアが、白質の中でも特に「海馬采（かいばさい）」と呼ばれる領域や脳室の周りの白質に集中して増えていました（図 1、図 2A）。

これらの場所には正常なマウスでもわずかに CD11c 陽性ミクログリアが存在することから、もともと CD11c 陽性ミクログリアが現れやすい（老化型になりやすい）環境にあり、SIRPαがなくなるとその傾向が一気に強まると考えられました。

② 若いマウスの白質が“高齢マウス並み”の遺伝子発現に

海馬采と視神経の白質で働いている遺伝子を網羅的に調べたところ（RNA シーケンス解析[*8]）、若い SIRPα欠損マウスの白質は、同じ年齢の対照マウスとは異なり、約 2 歳の高齢マウスとよく似たパターンを示しました。加齢に共通して変化する遺伝子群から算出した指標（加齢指標）も、高齢マウスと重なる水準に達していました（図 3）。

一方で、DNA 損傷の蓄積など、いわゆる「細胞老化[*9]」の特徴はみられず、細胞が“老いて壊れた”のではなく、老化に伴う“高活性化状態”に入っていると考えられました。

③ ミクログリアが起点となり、周囲の細胞にも老化反応が波及

活性化したアストロサイトは、CD11c 陽性ミクログリアが増えた白質の領域で増えており（図 2B）、すぐ隣の灰白質では増えていませんでした。活性化したミクログリアとアストロサイトは、互いに密着するように寄り添っていました。また、老化した白質で増える特殊なオリゴデンドロサイト（髄鞘をつくる細胞）の遺伝子も上昇していました。SIRPαを取り除いたのはミクログリアだけであることから、これらの老化様変化はミクログリアの変化が起点となって周囲の細胞へ広がったものと考えられます（図 1、図 2B）。

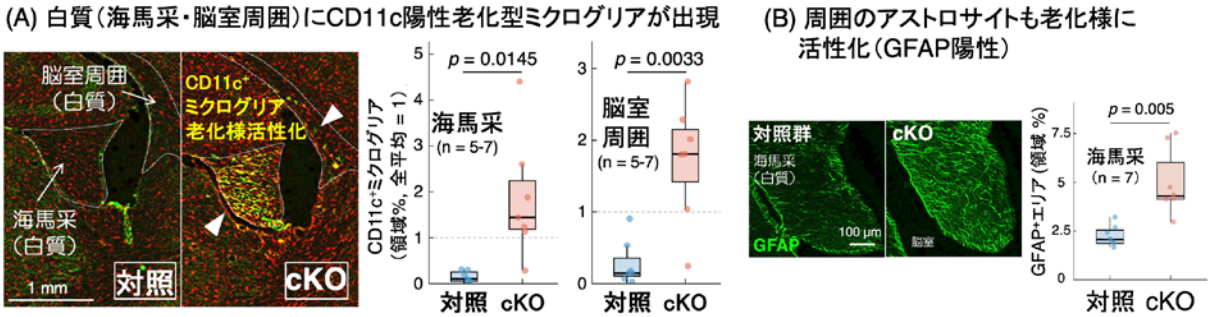

図 2 SIRPα欠損マウスの白質でみられた変化（若いマウス）

（A）海馬采と脳室周囲の白質で、老化様の CD11c 陽性ミクログリアが増加。

（B）海馬采で老化様の反応性アストロサイト（GFAP 陽性）も増加。

④ 高齢になると老化反応はさらに上乗せ、それでも運動機能は保たれた

約 2 歳の SIRPα欠損マウスでは、同年齢の対照マウスと比べて加齢指標がさらに高く（図 3）、CD11c 陽性ミクログリアや活性化アストロサイトも一層増えていました。自然な老化による変化の上に、SIRPα欠損による老化反応が“上乗せ”されており、SIRPα欠損（“ブレーキ”の解除）の効果は老化によって頭打ちにならないことが分かりました。ミクログリアの中には“老化色素”とも呼ばれるリポフスチン[*10] に似た顆粒も多くたまっていました。ところが、髄鞘の主要なタンパク質（MBP）の量に目立った減少はなく、回転する棒の上で歩き続ける能力（白質機能が一部関与）を調べるロータロッド試験[*11] では、高齢の SIRPα欠損マウスは同じく高齢の対照マウスより長い時間棒の上にとどまることができました。若い時期には、両者に差はみられませんでした（図 4）。

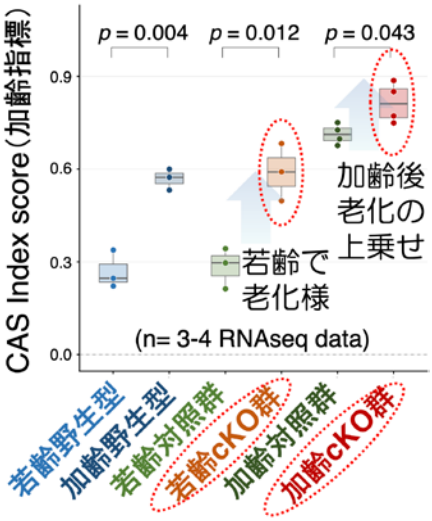

図 3 “老化の上乗せ”

海馬采の白質で、加齢に共通して変化する遺伝子群から算出した加齢指標。
若い SIRPα欠損マウス（若齢 cKO 群）は高齢マウス（加齢野生型）に近い値を示し、
高齢の SIRPα欠損マウス（加齢 cKO 群）では同年齢の対照群よりもさらに高くなった。

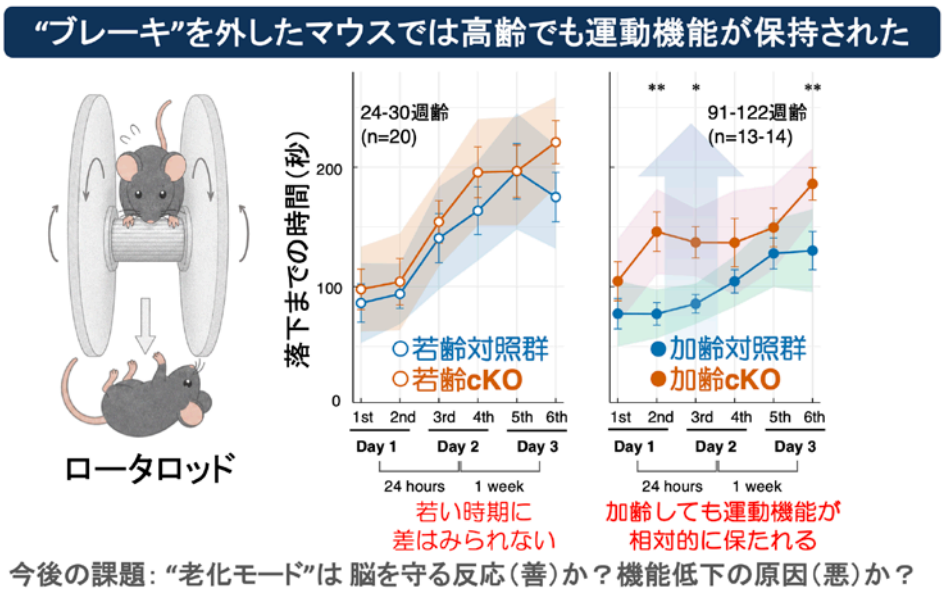

図 4 ロータロッド試験

若い時期には差がなく、加齢すると SIRPα欠損マウスで運動機能が相対的に保たれる。

展望

本研究により、ミクログリアの SIRPαが、白質で加齢とともに進むグリア細胞の活性化を抑える“ブレーキ（チェックポイント）”として働いていることが示されました。ブレーキが外れると、ミクログリアとアストロサイトが連動して活性化し、自然な白質の老化とよく似た状態が生じます。

SIRPα欠損マウスは、白質の老化においてグリア細胞の変化がどのような順序で広がるのかを調べるための研究モデルとして役立つと期待されます。

一方で、ブレーキが外れた白質は“老化モード”に傾くものの、高齢期の運動機能はむしろ保たれていました。この“老化モード”が脳を守るための“適応反応”なのか、それとも普段は問題がなくても病気などのストレスが加わると悪化に転じる状態なのか――善か悪かは、まだ分かっていません。

研究グループは今後、この点を検証するとともに、ミクログリアからアストロサイトへ変化が伝わる仕組みや、白質の特定の場所で変化が起こりやすい理由の解明に取り組みます。あわせて、ヒトでも同様の仕組みが働いているのかを検証していく必要があります。

こうした研究を進めることで、ミクログリアの SIRPαが関与する白質の老化反応の意味（善悪）を見極め、将来その制御を目指すための重要な手がかりが得られると考えています。

３．研究情報

掲載雑誌 *Journal of Neuroinflammation*（オープンアクセス誌、Springer Nature 社）

論文タイトル Microglial SIRPα loss promotes and accelerates aging-associated glial activation in white matter

著者名 Etsumi Oike, Mizuki Ueda, Shunya Hanzawa, Yuka Moriya, Yuka Nakamaru, Takeshi Imai, Rui Mizutani, Daisuke Yokota, Asuka Tomiyama, Takuro Honzawa, Eriko Urano, Eiko Matsumoto, Yoji Murata, Takenori Kotani, Yasuyuki Saito, Yuriko Hayashi, Hiroshi Ohnishi*（*責任著者）

研究責任者 大西 浩史（群馬大学 教授）

DOI 10. 1186/s12974-026-04053-1

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）脳神経科学統合プログラム（課題名：老化型ミクログリアが秘める生体保護作用に基づく脳疾患治療法の開発）、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業（JP19H04027、JP21K19700、JP22H03504、JP23K24761）、科学技術振興機構（JST）次世代研究者挑戦的研究プログラム（SPRING、JPMJSP2146）、および武田科学振興財団 特定研究助成からの支援を受けて行われました。

４．関連リンク

群馬大学：https://www.gunma-u.ac.jp/

大学院食健康科学研究科：https://fphs.hess.gunma-u.ac.jp/

大学院保健学研究科：https://www.health.gunma-u.ac.jp/

大西研究室：https://biosignal.dept.med.gunma-u.ac.jp/

神戸大学：https://www.kobe-u.ac.jp/

島根大学：https://www.shimane-u.ac.jp/

島根大学医学部：https://www.med.shimane-u.ac.jp/

群馬パース大学：https://www.paz.ac.jp/

５．研究グループ

群馬大学　大学院食健康科学研究科

大西　浩史　教授（研究責任者）

群馬大学　大学院保健学研究科

尾池　恵摘（筆頭著者、大学院生）

神戸大学　大学院医学系研究科

村田　陽二　准教授

神戸大学　大学院医学系研究科

小谷　武徳　助教（現　神戸大学　学術・社会共創機構　特命政策研究職員）

島根大学　医学部　免疫学講座

齊藤　泰之　教授

群馬パース大学　大学院保健科学研究科

林　由里子　教授

用語解説

***1　白質**

脳の中で神経線維（軸索）が束になって走る領域。脂質に富む髄鞘のため白く見える。脳の離れた部位どうしで情報をやりとりする“通信ケーブル”の役割を持ち、加齢の影響を受けやすい。神経細胞の本体が集まる領域は灰白質と呼ばれる。

***2　ミクログリア**

脳や脊髄に存在する免疫細胞。脳内に異常がないか常に監視し、不要になった物質や死んだ細胞を食べて片付ける（貪食）ほか、炎症反応の調節を担う。

***3　SIRPα（サープ・アルファ）と CD47**

SIRPαはミクログリアやマクロファージの表面にあるタンパク質（受容体）。他の細胞の表面にある CD47 と結合すると「食べないで（Don't eat me）」という抑制シグナルが伝わり、貪食や炎症反応が抑えられる。

***4　アストロサイト**

脳内で最も数の多いグリア細胞の一つ。神経細胞の働きを支えるほか、脳の損傷や炎症、老化に反応して活性化し（反応性アストロサイト）、GFAP というタンパク質を多くつくるようになる。

***5　髄鞘（ずいしょう）**

神経線維を取り巻く脂質に富んだ膜で、電線の被覆のように電気信号を速く正確に伝える役割を持つ。脳ではオリゴデンドロサイトという細胞がつくる。髄鞘が壊れることを脱髄と呼ぶ。

***6　CD11c 陽性ミクログリア**

CD11c という分子を表面に持つ特殊なミクログリア。正常な成体の脳にはほとんど存在しないが、加齢やアルツハイマー病、多発性硬化症のモデルなどで白質に増える。老化した白質に現れる「白質関連ミクログリア（WAM）」と共通の特徴を持ち、髄鞘の残骸の処理などに関わると考えられている。

***7　コンディショナルノックアウトマウス**

特定の遺伝子を、狙った種類の細胞だけで、狙った時期に取り除いたマウス。本研究では、成体になってからミクログリアだけで SIRPα遺伝子を欠損させた。

***8　RNA シーケンス解析**

組織の中で働いている遺伝子（RNA）を網羅的に読み取り、どの遺伝子がどれだけ働いているかを一度に調べる解析手法。

***9　細胞老化**

細胞が DNA 損傷などをきっかけに分裂を永久に停止し、炎症を引き起こす物質を分泌するようになった状態。核膜タンパク質 Lamin B1 の減少や DNA 損傷の目印（53BP1 の集積）などが指標となる。本研究でみられた変化はこれらの特徴を示さず、細胞老化ではなく老化に伴う“高活性化状態”と考えられた。

***10　リポフスチン**

細胞内で分解しきれなかった物質が蓄積してできる、自ら蛍光を発する顆粒。「老化色素」とも呼ばれ、分裂しない細胞に加齢とともにたまることから、細胞の老化の目印とされる。

***11　ロータロッド試験**

回転する棒の上にマウスを乗せ、落ちるまでの時間を測る試験。成績には白質機能も一部関わる。運動の協調性や運動学習の能力を評価でき、加齢による運動機能の低下を検出できる。