

図. ミクログリアは、神経変性の進行(アミロイド病理からタウ病理への進展)に沿って、その生理機能の低下を来し、病態進行の鍵となると考えられる。また、早期アルツハイマー病理を呈する死後脳においても、ミクログリアなどグリア細胞の生理機能低下が確認された。

ミクログリアの機能低下が認知症の病態進行の鍵となる

名古屋大学環境医学研究所/医学系研究科の祖父江顕特任助教、山中宏二教授らの研究グループは、荻朋男教授（同環境医学研究所）、名古屋市立大学、放射線医学総合研究所、理化学研究所、高齢者ブレインバンクとの共同研究により、ミクログリア^{*1}の機能低下が神経変性の進行と関連し、認知症病態に重要であることを解明しました。

アルツハイマー病（AD）は認知症の主要な原因となる神経変性疾患であり、脳の病巣におけるアミロイドβ(Aβ)^{*2}・タウ蛋白質^{*3}の異常蓄積が神経変性につながる病理変化として知られています。AD 脳の老人斑^{*2}に集まるミクログリアは、Aβの除去や神経炎症^{*4}に寄与し、ADの病態進行に関与することが示唆されています。近年、ミクログリアは加齢や神経変性疾患において共通した活性化状態（Disease-associated microglia: DAM）を認め、認知症の病態における役割について注目されていますが、神経変性の程度とミクログリアの反応性が相関するかはわかっていません。

そこで、私たちは認知症モデルにおける神経変性の相違によるミクログリアの反応性を比較検討するため、APP knock-in (App-KI; アミロイド病理を呈する)^{*5}、rTg4510（タウ病理および神経細胞死を呈する）マウス的大脑皮質から単離したミクログリアにおける遺伝子発現を次世代シーケンシング^{*6}により解析しました。一方、早期ADと病理学的に診断された死後脳の楔前部^{*7}においてもグリア細胞の遺伝子発現やモデルマウスとの比較解析を行いました。

その結果、神経細胞死を伴う rTg4510 マウス由来のミクログリアは神経細胞死を伴わない App-KI マウスと比べてミクログリアの生理機能に関わる遺伝子群の発現が有意に低下し、神経変性の程度と相関することを見出しました。さらに、早期AD病理を呈する死後脳においてもミクログリアなどグリア細胞における遺伝子発現が低下しており、認知症の早期からミクログリアの機能低下が示唆されました。

これらの研究成果は 認知症発症前の脳内変化の解明やミクログリアを標的とした認知症の新規治療法開発に向けた研究にも繋がることが期待されます。本研究成果は、国際医学誌「Acta neuropathologica communications」（2021年1月5日付（日本時間））に掲載されました。

ポイント

- AD モデルマウスのミクログリアは、神経変性の進行（アミロイド病理からタウ病理への進展）に沿って、その生理機能の低下を来し、病態の進行に寄与する可能性が考えられる
- ヒト AD の早期においても、ミクログリアをはじめとするグリア細胞の生理機能低下が示唆され、神経炎症が病態に関与する
- 本知見を起点とした、認知症の早期病態の解明やミクログリアを標的とした新規治療法の開発に期待

1. 背景

認知症患者数は年々増加し、本邦では 2025 年には約 700 万人に達すると推計されており（厚生労働省老健局資料、令和元年）、その早期診断と治療法開発への社会的要請が強い疾患です。認知症の代表的疾患として知られるアルツハイマー病（AD）の中心となる病理は、アミロイドβ・タウ蛋白の異常蓄積であり、これらは神経変性に至る主要な病因蛋白質です。また、本疾患の初期・軽症例における認知機能障害に対する対症療法は存在しますが、症状の進行や神経細胞死を抑止する治療法は確立していないため、疾患の進行を制御しうる治療法開発に向けた多面的な研究開発が必須です。AD 脳の老人斑に集まるミクログリアは、神経細胞外に放出されたアミロイドβを異物として認識・貪食するグリア細胞の一種です。AD 等の神経変性疾患の病巣で、病因蛋白質に対してミクログリアの活性化や応答異常を来し、炎症性分子の過剰な放出や神経保護機能の喪失などにより神経周囲の環境が神経細胞にとって有害な環境に転換する「神経炎症」と呼ばれる現象が、AD の病態メカニズムの一翼を担うものとして注目されていますが、神経変性の進行とミクログリアの反応性の相関についてはわかっていません。

2. 研究成果

本研究では認知症におけるアミロイド、タウ病理の相違、神経変性の相違によるミクログリアの反応性を比較検討するため、App-KI（アミロイド病理を呈する）、rTg4510（タウ病理および神経細胞死を呈する）マウス的大脑皮質から単離したミクログリアにおける遺伝子網羅的発現解析を次世代シーケンクスにより行いました。なお、神経変性・炎症が高度である ALS モデル(SOD1^{G93A})も陽性対照として比較検討しました。その結果、App-KIと比較して神経変性の程度が強いタウ病理を呈する rTg4510 および SOD1^{G93A} ではミクログリアの生理機能を反映する恒常性ミクログリア遺伝子*8 の発現低下が著明でした（図 1）。一方、疾患ミクログリアに共通する新概念である DAM 遺伝子は App-KI, rTg4510, SOD1^{G93A} の全てにおいて上昇しており、神経変性との相関は見られませんでした（図 2）。また、早期 AD と病理学的に診断された死後脳（楔前部*7）における遺伝子発現解析も行いました。楔前部は、アミロイドβが AD の早期から蓄積する脳部位として知られていますが、遺伝子発現の詳細は解析されていません。早期 AD 病理を呈する楔前部の遺伝子解析では、ミクログリア特異的遺伝子の発現低下が確認できましたが、DAM 遺伝子の発現上昇を認めませんでした。従って、AD モデルのミクログリアは、神経変性の進行（アミロイド病理からタウ病理への進展）に沿って、その生理機能の低下を来し、病態の進行に寄与する可能性が考えられます。また、ヒト AD の早期病理においても、ミクロ

グリアの生理機能低下が示唆され、神経炎症が病態に關与する可能性が考えられます。

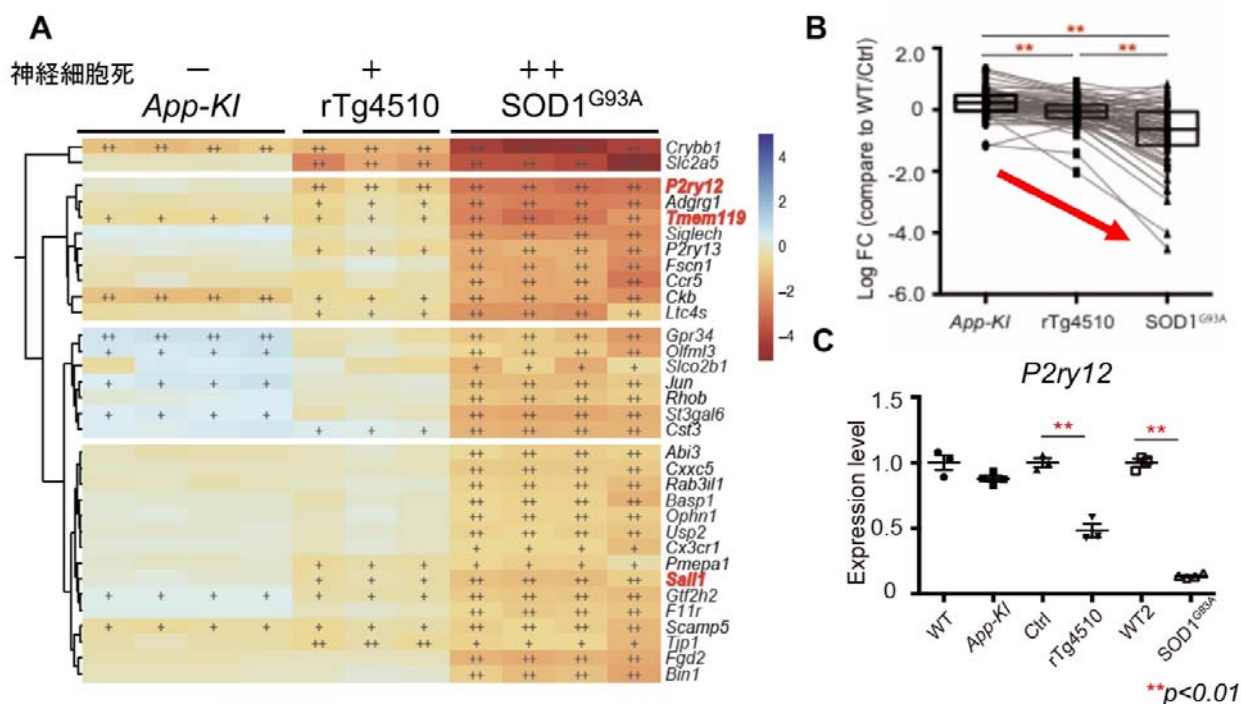


図 1. 恒常性ミクログリア遺伝子の発現低下は神経細胞死の程度に相関する

A, B. 68 種類の恒常性ミクログリア遺伝子発現は神経細胞死を伴う *rTg4510* および *SOD1^{G93A}* マウス由来ミクログリアで有意に低下した (A: ヒートマップは一部抜粋). C. 恒常性ミクログリア遺伝子の発現変化は神経細胞死の程度と相関する (恒常性ミクログリア遺伝子の一例として、*P2ry12* 遺伝子の発現変化を示す).

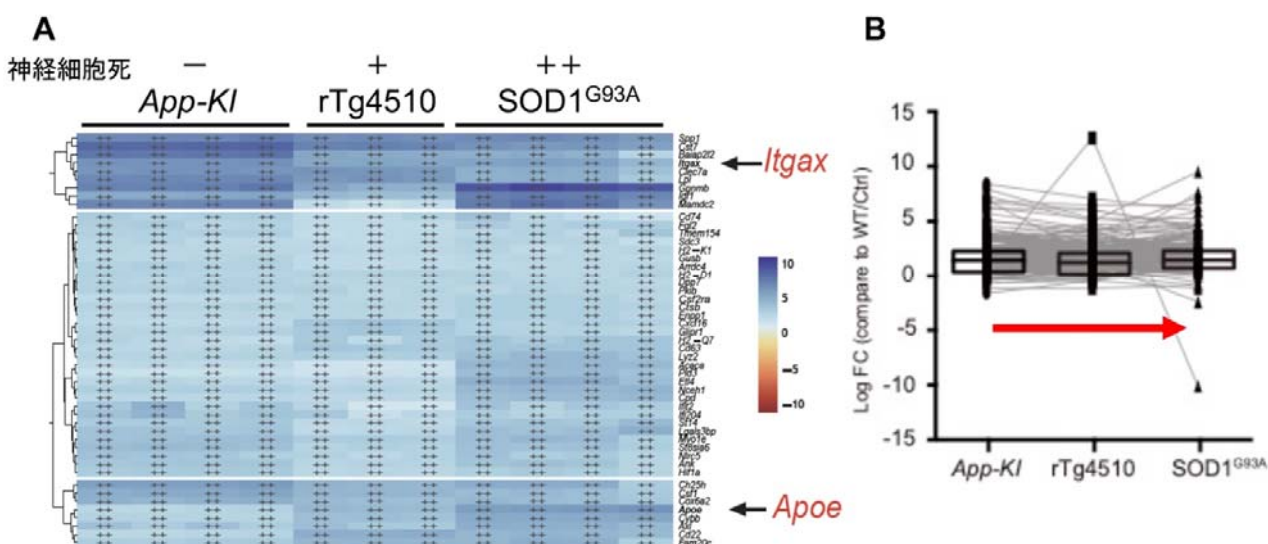


図 2. DAM 遺伝子の発現上昇は神経細胞死の程度と相関しない

A, B. 162 種類の DAM 遺伝子の多くは神経細胞死の程度と相関しない (A: ヒートマップは一部抜粋).

3. 今後の展開

本研究を通して、ミクログリアは、神経変性の進行に沿って、その生理機能の低下を来し、病態の進行に寄与する可能性が考えられます。また、その生理機能の低下は早期 AD 病理を呈するヒト死後脳においても確認され、AD の発症早期から神経炎症が病態に関与する可能性が示唆されます。神経変性疾患におけるミクログリアの活性化を説明する DAM という概念が提唱されています。一方、本研究で明らかになったミクログリアの生理機能の低下を反映する恒常性ミクログリアの発現低下は神経変性の程度と相関することから、病態進行の鍵となる重要な変化であると考えられます。これらの研究成果には認知症発症前のミクログリアを中心とした脳内環境の変化が認知機能へもたらすメカニズムの解明や、ミクログリアを標的とした認知症の新規治療法開発に向けた研究への応用が期待されます。

4. 用語説明

*1 ミクログリア

中枢神経系に存在するグリア細胞の一種であり、脳内において免疫系の役割を担う。

*2 アミロイドβタンパク質、老人斑

アミロイドβは、アルツハイマー病やダウン症候群にみられる病理学的変化である老人斑を構成する主成分である。アミロイドβ自身も神経細胞に有害であることが報告されている。

*3 タウ蛋白

神経系細胞の骨格を形成する微小管に結合するタンパク質。細胞内の骨格形成と物質輸送に関与している。アルツハイマー病をはじめとする様々な精神神経疾患において、タウが異常にリン酸化して細胞内に蓄積することが知られている。

*4 神経炎症

神経感染症、神経免疫疾患、神経変性疾患などにおいて、ミクログリアの異常活性化や応答異常によって神経傷害性因子の過剰な放出や、神経保護機能の喪失といった神経周囲の環境が毒性転換する現象。一方、神経保護的な神経炎症も存在する。

*5 次世代 AD モデル動物 (APP knock-in マウス)

Aβ配列のヒト化と共に、Swedish 変異 (Aβ産生量の増加)、Iberian 変異 (Aβ_x-42 の産生比率の増加)、Arctic 変異 (家族性アルツハイマー病の遺伝子変異の 1 つ) を導入した遺伝子組換えマウス。

*6 次世代シーケンス

DNA あるいは RNA の塩基配列を調査する解析手法で、大量の塩基配列を調べることができるなど高度かつ高速な処理が可能である。

*7 楔前部

大脳頭頂葉の後部内側に位置する領域で、脳のアイドリング状態の活動に寄与し、アルツハイマー病のかなり早期からアミロイドβが蓄積することが知られる。

*8 恒常性ミクログリア遺伝子

ミクログリアの生理的な機能 (増殖、食作用、遊走および突起の分岐等) を反映する遺伝子群で

あり、神経変性疾患の病巣で見られる活性化ミクログリアにおいてその発現が低下することが報告されている。図に示す *P2ry12*, *TMEM119* 遺伝子も恒常性ミクログリア遺伝子として知られる。

5. 発表雑誌

雑誌名 : Acta neuropathologica communications (日本時間 1 月 5 日午前 9:00)

論文タイトル : Microglial gene signature reveals loss of homeostatic microglia associated with neurodegeneration of Alzheimer's disease

著者・所属 :

祖父江 颯・名古屋大学環境医学研究所・病態神経科学分野

小峯 起・名古屋大学環境医学研究所・病態神経科学分野

原雄一郎・東京都医学総合研究所・ゲノム医学研究センター

遠藤 史人・名古屋大学環境医学研究所・病態神経科学分野

溝口 博之・名古屋大学大学院医学系研究科・医療薬学

渡邊 征爾・名古屋大学環境医学研究所・病態神経科学分野

村山 繁雄・東京都健康長寿医療センター・高齢者ブレインバンク

斉藤 貴志・名古屋市立大学脳神経科学研究所・認知症科学分野

西道 隆臣・理化学研究所脳神経科学研究センター・神経老化制御研究チーム

佐原 成彦・放射線医学総合研究所・脳機能イメージング研究部

樋口 真人・放射線医学総合研究所・脳機能イメージング研究部

荻 朋男・名古屋大学環境医学研究所・発生遺伝分野

山中 宏二・名古屋大学環境医学研究所・病態神経科学分野

DOI

10.1186/s40478-020-01099-x

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Act_neu_210105en.pdf