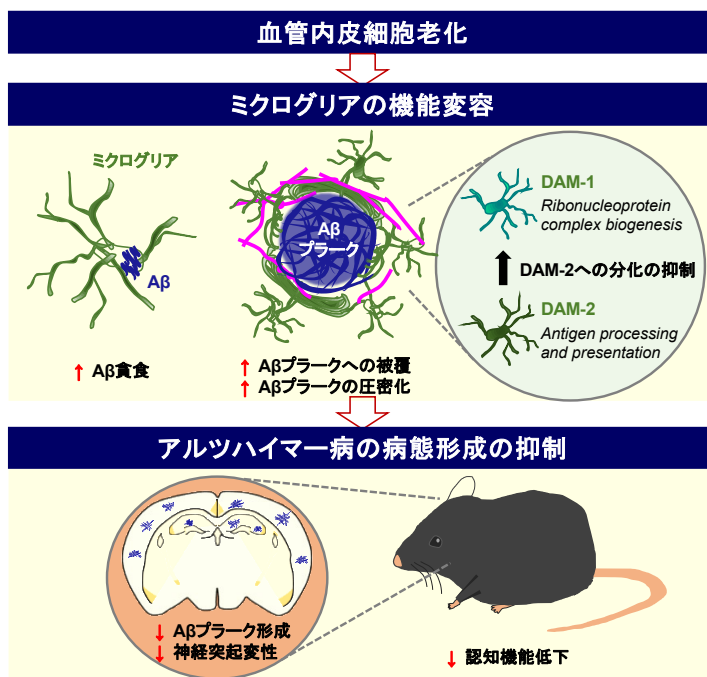


報道関係者 各位

2023年9月8日

ミクログリアの機能変容がアルツハイマー病の病態形成を抑制することを解明
～アルツハイマー病の新規治療薬開発に繋がる期待～

神戸薬科大学医療薬学研究室の力武良行教授、佐々木直人准教授、堀部紗世講師、田中亨特任助教、臨床薬学研究室の江本憲昭教授、池田宏二客員教授、総合教育研究センターの河内正二准教授、神戸大学大学院医学研究科の平田健一教授、科学技術イノベーション研究科の山下智也教授らの研究グループは、血管内皮細胞老化によるミクログリアの機能変容がアルツハイマー病(AD)の病態形成を抑制することを動物実験で明らかにしました。ミクログリアは中枢の免疫担当細胞で、脳の恒常性維持に重要な働きをしています。ADではミクログリアは神経保護的にも神経傷害的にも機能しうするため、ADの病態形成におけるミクログリアの役割は一定していませんでした。また、AD患者の死後脳では血管内皮細胞が老化していると報告されていましたが、ADの病態形成における役割は不明でした。血管内皮細胞老化がミクログリアの機能変容をもたらす機構の解明は新規AD治療薬の開発に繋がると期待されます。本成果は2023年8月24日に国際科学雑誌「*GLIA*」への掲載に先立ちオンライン公開されました。



<研究に関する問い合わせ>

神戸薬科大学医療薬学研究室

教授 力武良行

〒658-8558

神戸市東灘区本山北町4丁目19-1

TEL: 078-441-7578

FAX: 078-441-7578

E-mail: rikitake@kobepharm-u.ac.jp

URL: <https://kpu-medicalpharmaceutics.amebaownd.com>

<報道に関する問い合わせ>

神戸薬科大学企画・広報課

〒658-8558

神戸市東灘区本山北町4丁目19-1

TEL: 078-441-7505

FAX: 078-414-8081

E-mail: kikaku@kobepharm-u.ac.jp

URL: <https://www.kobepharm-u.ac.jp>



【研究の背景】

アルツハイマー病(AD)は、記憶障害、判断能力の低下などの症状を示す神経変性疾患です。AD の発症に関するさまざまな仮説が提唱されていますが、最も広く受け入れられている仮説として、アミロイドβ(Aβ)の脳内蓄積を原因とする Aβ 仮説があります。この仮説では、脳内で Aβ の凝集・蓄積により Aβ プラークが形成され、タウタンパク質が脳の神経細胞で異常に凝集し、神経細胞の機能障害・細胞死が生じて認知機能が低下すると考えられています。Aβ はアミロイド前駆タンパク質がβセクレターゼおよびγセクレターゼにより分解されて生成されます。AD 患者では、これら Aβ の生成に関わる遺伝子変異や脳からの Aβ クリアランス低下が主要な原因として特定されています。

ミクログリアは中枢の免疫担当細胞で脳の恒常性維持に重要な働きをしています。脳内に異常が生じると、遺伝子発現や形態を変化させて病巣部へ移動し、ダメージを受けた細胞を貪食したり、炎症誘発性サイトカインやケモカインを放出したりして機能を変化させます。近年、シングルセル RNA シークエンス^{※1}を用いたトランスクリプトーム解析^{※2}により、疾患に共通したミクログリア(disease-associated microglia: DAM)^{※3}が存在することが報告されました。DAM は AD の病態に深く関与することが報告されていますが、その AD の病態形成における役割にはまだ不明な点が多いのが現状です。

AD の主な危険因子の1つは加齢です。ADの死後脳では、血管が老化していることが報告されています。老化細胞は、サイトカインやケモカイン、増殖因子などのさまざまな液性因子を分泌し、周囲の微小環境に影響を与えます。最近私どもは、血管内皮細胞老化(TERF2DN-Tg)マウス的大脑皮質において、Aβ クリアランスに関わるアクアポリン-4 の脳血管周囲への局在が減少することを報告しています。この結果から、血管内皮細胞老化によりミクログリアの機能も変化し、AD の病態形成に影響する可能性が考えられました。

【研究の方法】

TERF2は染色体末端のテロメア構造を保護するシェルテリン複合体の構成タンパク質の一つです。今回私どもは、Tie2 プロモーター下に TERF2 のドミナントネガティブ変異体(TERF2DN)を過剰発現することによって血管内皮特異的に細胞老化を生じるマウス(血管内皮細胞老化マウス)と AD モデルマウスを交配して血管内皮細胞老化 AD モデルマウスを作出し、研究に用いました。行動解析によって認知機能の評価しました。マウスの脳組織を用いて、Aβ プラークの形成や形態、ミクログリアの形態や局在、神経突起変性について免疫蛍光染色を行って詳細に観察しました。さらに、マウスの脳からミクログリアを単離し、シングルセル RNA シークエンスを行って遺伝子発現変化を評価しました。

【研究成果の概要】

血管内皮細胞老化 AD モデルマウスでは、対照となる AD モデルマウスに比べて認知機能低下が軽減していました。血管内皮細胞老化マウスから単離したミクログリアでは、Aβ の貪食、Aβ プラークの圧密化と被覆に関わる Trem2 の遺伝子発現が増加しており、実際に Aβ の貪食が亢進していました(図 a)。さらに、血管内皮細胞老化 AD モデルマウスでは、Aβ プラーク形成が抑制され(図 b)、Aβ プラークの圧密化が生じていること(図 c, d)、Aβ プラークに対するミクログリアによる被覆の増加(図 f, g)により、神経突起変性が抑制されていることが観察されました(図 e)。血管内皮細胞老化 AD モデルマウスでは、DAM の割合が減少し(図 h, i)、AD の病態の増悪と関連する遺伝子を多く含む DAM2 への分化が抑制されました(図 j)。

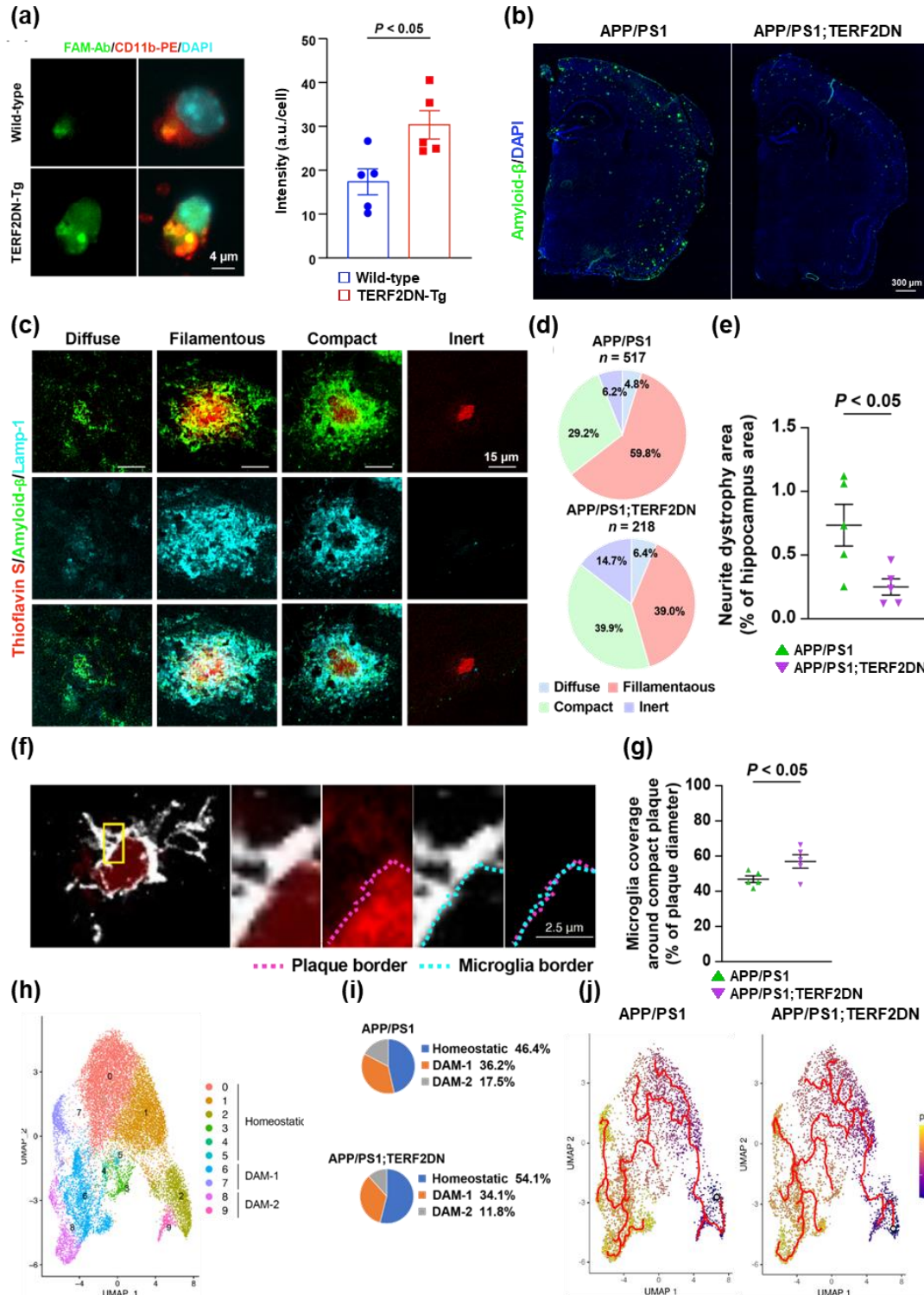


図 血管内皮細胞老化に伴うミクログリア機能変容によるアルツハイマー病の病態形成の抑制

(a)血管内皮細胞老化マウスのミクログリアにおける $A\beta$ 貪食の亢進。写真の緑は $A\beta$ 、赤はミクログリア、シアンはミクログリアの核を示す。(b)血管内皮細胞老化 AD モデルマウスにおける $A\beta$ プラークの減少。緑は $A\beta$ プラークを示す。(c) $A\beta$ プラークの 4 つの形態。圧密化されたプラーク(compact プラーク)では、core のある thioflavin S の周囲に $A\beta$ が染色されている。(d)血管内皮細胞老化 AD モデルマウスにおける圧密化された compact プラークの増加。(e)血管内皮細胞老化 AD モデルマウスにおける神経突起変性の抑制。(f)ミクログリアによる $A\beta$ プラークの被覆。ピンク色の破線はプラーク周囲。シアンの破線はミクログリアの足突起。(g)血管内皮細胞老化 AD モデルマウスのミクログリア



による compact プラーク被覆の増加。(h)シングルセル RNA シークエンス解析による単離ミクログリアの分類。(i)血管内皮細胞老化 AD モデルマウスにおける DAM の割合の減少。(j)Trajectory 解析による血管内皮細胞老化 AD モデルマウスにおける DAM1から DAM2 への分化の抑制。

このように、血管内皮細胞老化に伴って $A\beta$ 貪食の亢進や $A\beta$ プラーク被覆の増加といったミクログリアの機能変容が生じ、こうしたミクログリアの機能変容の結果、AD の病態形成が抑制されることを明らかにしました。血管内皮細胞老化は動脈硬化や肺高血圧症の病態形成を促進しましたが、今回の研究成果により、血管内皮細胞老化は病態によって一概に生体に不利益をもたらすとは限らないことが示されました。私どもが作出した血管内皮細胞老化 AD モデルマウスはミクログリアが AD の病態形成を抑制するミクログリアへと機能変容をもたらす機序を明らかにするためのツールとして有用であり、今後、血管内皮細胞老化がどのような機序でミクログリアの機能変容をもたらすのかを明らかにすることは、新規 AD 治療薬の開発に繋がると期待されます。

本研究は、日本学術振興会(JSPS)科研費 基盤研究(C)(課題番号:20K07192, 23K06247)、ひょうご科学技術協会学術研究助成の支援を受けて行われました。

【用語説明】

- *¹ シングルセル RNA シークエンス:個々の細胞が保持している mRNA 全体を質的、量的に次世代シーケンサーを用いて網羅的に調べる方法。
- *² トランスクリプトーム解析:細胞や組織などに蓄積する RNA 全体を網羅的に解析すること。
- *³ Disease-associated microglia(DAM):疾患関連ミクログリアと呼ばれ、神経変性疾患(例:アルツハイマー病やパーキンソン病)、外傷や感染などの病態に関連して、通常ミクログリアとは異なる形態と機能を示す特定のサブポピュレーションのミクログリア。

【掲載論文】

雑誌名: *GLIA*(2023 年 8 月 24 日オンライン掲載)

Glia. 2023 Aug 23. doi: 10.1002/glia.24461.

論文名: Endothelial senescence alleviates cognitive impairment in a mouse model of Alzheimer's disease

著者名: Horibe S, Emoto T, Mizoguchi T, Tanaka T, Kawauchi S, Sasaki N, Yamashita T, Ikeda K, Emoto N, Hirata KI, Rikitake Y.

DOI: 10.1002/glia. 24461