

＜シンポジウム 10—2＞神経機能画像の進歩

PET をもちいた脳ミクログリアの画像化

尾内 康臣

要旨：ミクログリアは脳実質内グリア細胞の 10% を占め、安静時では ramified 型をして繊毛突起を出して絶えず移動して免疫監視作用にかかわっている。ところが、脳組織が傷害を受けると傷害された神経細胞やアストロサイトからの刺激によって ameboid 型と形を変え、ミクログリアが傷害側まで誘導される。血管障害や変性疾患などの神経疾患だけでなく、直接的な脳病理学的所見が不明確とされる精神疾患においても、神経細胞やアストロサイトの異常によってミクログリア活性が上昇していることが最近報告されている。活性化ミクログリアはグルタミン酸神経シナプスなどを剥離して異常興奮を抑制する神経保護に関与する一方、炎症性サイトカインを放出し細胞傷害を惹起する。すなわちミクログリアの活性化こそ脳内での炎症の存在を示す証拠となる。この神経炎症を死後脳でなく、生きた脳で捉えることは疾患の病態を評価し、治療方針の決定に重要となる。活性化したミクログリアには、末梢性ベンゾジアゼピン受容体が多数発現し、その受容体に結合するトレーサーと PET を使うことで可視化できる。様々なトレーサー開発がおこなわれているが、中でも ^{11}C (R)-PK11195 は感度は低いが世界で広く臨床利用されている PET トレーサーである。このトレーサーは傷害性ミクログリアと保護的ミクログリア(果たして末梢性ベンゾジアゼピン受容体の差で差別化できるか疑問であるが)の区別なく、活性化したミクログリアを検出することができる。本シンポジウムでは神経・精神疾患の患者脳におけるミクログリア活性について述べる。

(臨床神経, 49 : 925—928, 2009)

Key words : 神経炎症, ミクログリア, 脳変性疾患, ポジトロン断層撮影, ^{11}C (R)-PK11195

はじめに

脳内の分子異常をひきおこすものの一つに炎症がある。炎症とは外傷、細菌の進入、薬物、放射線などの作用に対する生体の防御反応で、組織保護と組織障害の 2 面性をともなう現象である。脳実質内でこの防御反応を担うのは主にミクログリアであり、その起源は、胎児期 4 日に前駆細胞として出現するといわれている。これらの細胞膜上に MHC 抗原 (Major histocompatibility complex) が発現され、貪食性を有するようになり、種々のサイトカイン (IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ) や iNOS などの炎症性化学物質が産生される。これらの化学物質は炎症組織のみならず、周囲の変性領域に作用し細胞障害を生じさせる。たとえばアルツハイマー病では、老人斑の周囲にはサイトカインが多く産生され、アミロイド前駆体蛋白を刺激して、アミロイド β 蛋白の産生をうながす。アミロイド β 蛋白はミクログリアなどから TNF- α や NO などの炎症性物質の産生をうながし、細胞障害が連続する。脳の変性疾患では、脳血管閥門が破綻し細胞外免疫組織が流入して炎症をおこす脳炎や血管障害などとなり、ミクログリアとアストロサイトが重要な免疫応答細胞として機能している。本稿では、PET をもちいて生きている脳内でのミクログリアの画像化について記述する。

ミクログリアは静止していない

ミクログリアは脳実質内グリア細胞の 10% を占める¹⁾とされ、その起源は胎児期の脳血管閥門が不完全な時期に脳内に進入してミクログリアと分化したものとされる。初期には未成熟な非 ramified 型をして神経細胞の淘汰に関与していると推測され、しだいに ramified 型をした静止ミクログリアになると考えられている。静止ミクログリアは正常組織の回りに繊毛突起を出して絶えず移動して免疫監視作用にかかわっているとされる。一旦、脳組織が障害を受けると障害された神経細胞やアストロサイトから ATP が放出されて、ミクログリアが障害側まで誘導される。ミクログリアを静止させるものとして、神経細胞膜上の糖タンパクである CD200 があるが、ミクログリア上にある CD200 の受容体を介する作用²⁾によって、あるいは神経細胞の電気的活動によってミクログリアを静止状態に保っている³⁾とされる。さらにアストロサイトが TGF- β を放出してミクログリアの活性化を抑制している⁴⁾ことも指摘されている。このようにミクログリアは神経細胞とアストロサイトによってその活性がコントロールされていて、脳組織の損傷に対してすぐに反応できるように臨戦態勢にあるともいえる。

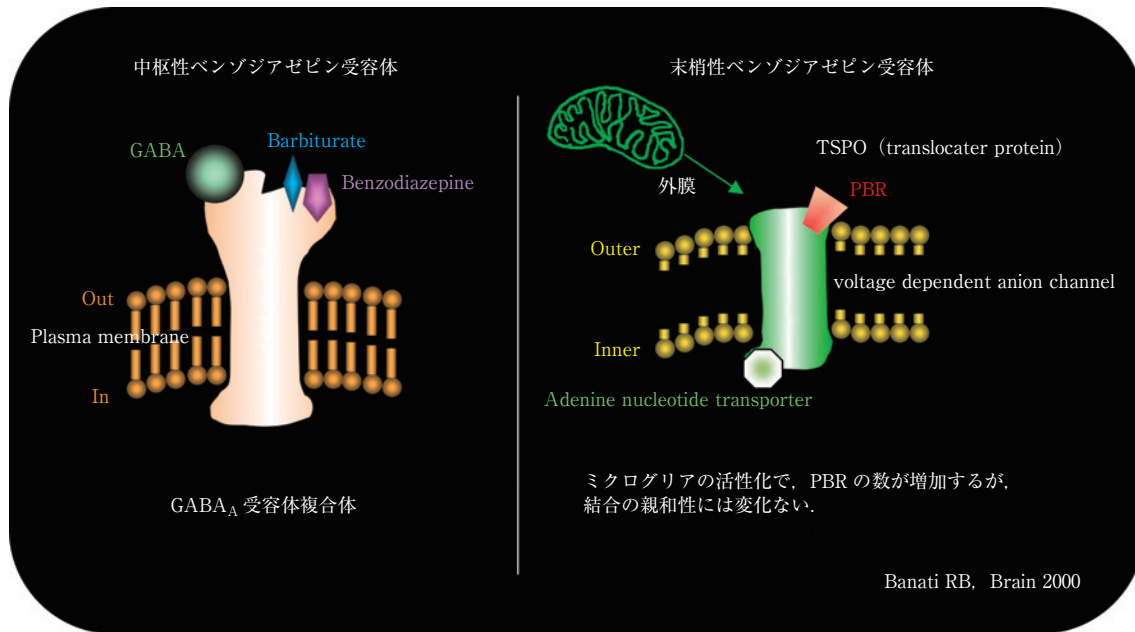


Fig. 1 中枢性と末梢性ベンゾジアゼピン受容体の模式図

ミクログリアが活性化する

ミクログリアの活性化には、上記したように実際に脳実質が損傷し、損傷組織に移動しサイトカインなどの放出に関与する過程と、神経連絡が断絶され遠位にある神経細胞が物理的な障害を受けた時に生じるものがある。後者の例は顔面神経や腰髄を切断したラット脳の神経核周辺での反応がそうである。このばあいは、活性化ミクログリアは神経核周囲に集簇し、グルタミン酸神経シナプスなどを剝離して異常興奮を抑制する神経保護に関与している。ミクログリアの抗原提示に関してはMCH-class II分子が重要で、様々な化学物質とくにINF- γ は強力に活性化する。活性化されたMCH-IIやCD40などはT cell増殖をうながしたり、IL-2やINF- γ の産生を助長する。このMCH-II分子活性を抑制するものとして、PGE2、IL-10やTGF- β 1などが知られている。

ミクログリアを活性化する物質として、グラム陰性大腸菌細胞膜のエンドトキシンであるLPS、活性Th1やNK細胞から放出されるINF- γ 、小分子のケモカイン、45kDaの膜通過蛋白であるCD40、アミロイド β 蛋白、 α シヌクレイン、シアル酸含有のglycosphingolipidであるガングリオシドやプロトンペンビンから生成されるトロンペンなどが報告されている。

活性化ミクログリアのPET研究

ミクログリアが活性化されるとミトコンドリア外膜に位置する末梢性ベンゾジアゼピン受容体の数が増加する⁵⁾ことが示され (Fig. 1)、そのトレーサーである^[14C](R)-PK11195を使うことでpositron emission tomography (PET)でin vivo

でのミクログリア活性をしらべられることが報告された。

^[14C](R)-PK11195を使ってこれまでに様々な脳疾患でイメージングされ報告されている。その例を年代毎に列挙すると、1999年 Rasmussen's encephalitis (Banati, Neurology), 2000年 Ischemic stroke (Gerhard, Neuroreport), 2000年 Multiple sclerosis (Banati, Brain), 2001年 Alzheimer's disease (Cagnin, Banati, Lancet), 2004年 ALS (Turner, Banati, Neurobiol Dis), 2004年 Corticobasal degeneration (Henkel, Mov Disord), 2004年 Frontotemporal dementia (Cagnin, Banati, Ann Neurol), 2005年 Parkinson's disease (Ouchi, Ann Neurol), 2006年 Huntington's disease (Pavese, Neurology), 2008年 Methamphetamine abuser (Sekine, Ouchi, J Neurosci), 2008年 Schizophrenia (van Berckel, Biol Psychiatry)となる。われわれは以前このトレーサーを応用して、中脳における^[14C](R)-PK11195の結合能が上昇していることを未治療の初期パーキンソン病患者で上昇していることを示した⁶⁾ (Fig. 2 上段)。

節前性ドパミン神経を評価できる^[14C] β -CFTというトレーサーを併用すると、中脳の^[14C](R)-PK11195結合能は^[14C] β -CFT結合と逆相関を示した⁶⁾が、このことはドパミン神経細胞の障害が強いほどミクログリア活性が上昇することを示唆している。

さらに覚醒剤使用者の脳内でのミクログリア活性をしらべると明らかに全脳で上昇していた⁷⁾。このミクログリア活性の上昇(^[14C](R)-PK11195結合能)は薬物の使用中断期間が長いほど低下することがわかり、使用を中止すれば脳内炎症が低下することが示唆された。

これまでのPET研究からこのミクログリア活性が炎症性か抗炎症性かに働いているかは不明 (おそらく両方向の作用

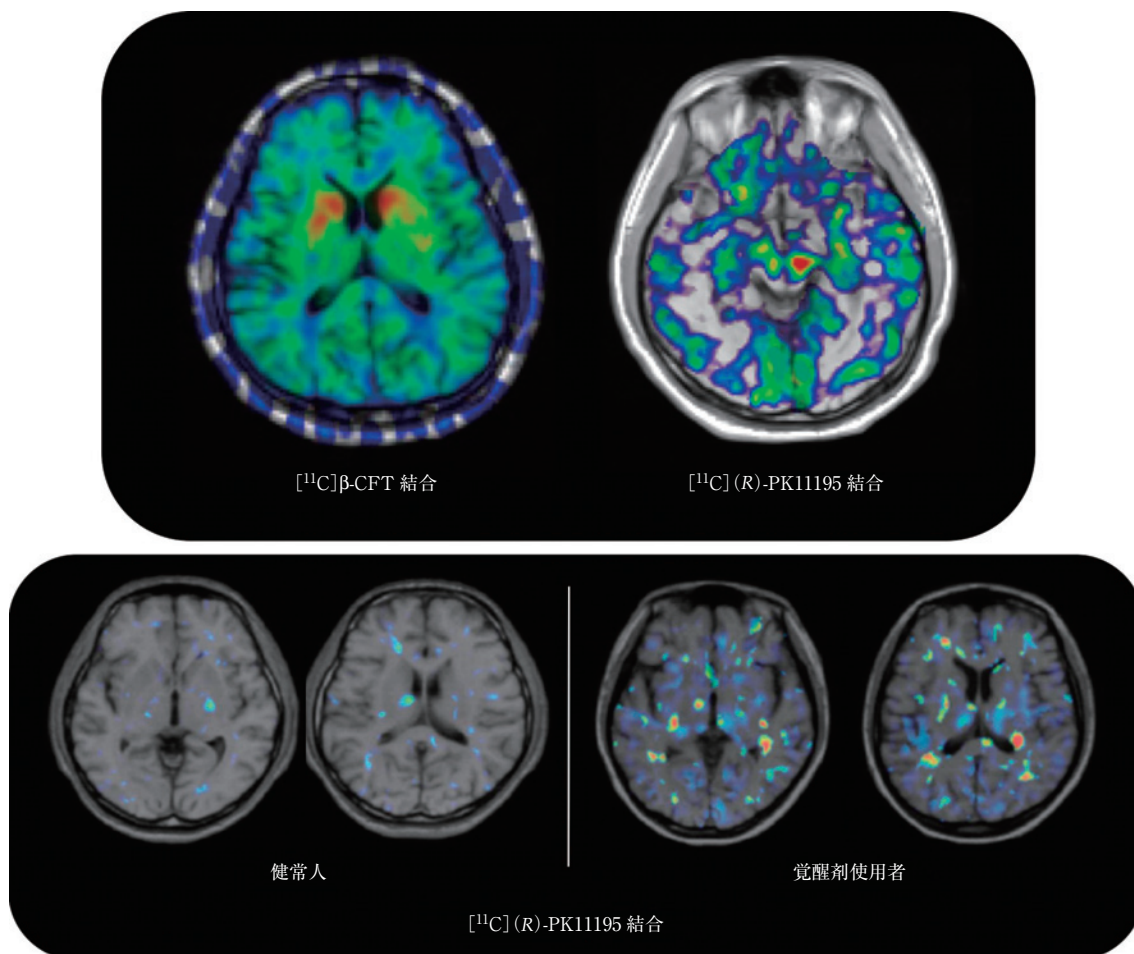


Fig. 2 パーキンソン病（上段）と覚醒剤（下段）

をしていると考えられる)だが、少なくともこの活性化を静めることは治療上有効と考えるため、治療効果判定や経時的変化の描出にPET研究の意義は大きい。アルツハイマー病患者のアミロイドイメージングがin vivoで可能となり、もし α -synucleinの画像化も実現できれば、2大脳変性疾患における活性化ミクログリアの発現と病因物質との関係をしらべることができ、実験動物では困難なヒト脳での知見がえられるだろう。

おわりに

脳変性疾患における脳の炎症を考えると、その細胞死にともなう脳組織障害と修復におけるグリア細胞の役割やメカニズムを知ることは重要である。炎症の中心的働きをするミクログリアの働きに着目してイメージングすることは病気の本体を解明する一助となり、治療効果のモニタリングという客観的マーカーとなりえると期待される。今後はミクログリアの神経保護と神経傷害の二つの側面を画像化できるトレーサーが望まれ、ますます分子イメージング手法のヒトでの応用は重要なものとなる。

謝辞：本研究の成果は浜松医大精神神経科、浜松ホトニクス中央研究所および浜松医療センターの各研究者の協力の賜物であり、この場をお借りして深謝いたします。

文 献

- 1) Perry VH: A revised view of the central nervous system microenvironment and major histocompatibility complex class II antigen presentation. *J Neuroimmunol* 1998; 90: 113—121
- 2) Hoek RM, Ruuls SR, Murphy CA, et al: Down-regulation of the macrophage lineage through interaction with OX2 (CD200). *Science* 2000; 290: 1768—1771
- 3) Neumann H: Control of glial immune function by neurons. *Glia* 2001; 36: 191—199
- 4) Vincent VA, Tilders FJ, Van Dam AM: Inhibition of endotoxin-induced nitric oxide synthase production in microglial cells by the presence of astroglial cells: a role for transforming growth factor beta. *Glia* 1997; 19: 190—198
- 5) Banati RB, Newcombe J, Gunn RN, et al: The peripheral benzodiazepine binding site in the brain in multiple scler-

- rosis: quantitative in vivo imaging of microglia as a measure of disease activity. *Brain* 2000; 123: 2321—2337
- 6) Ouchi Y, Yoshikawa E, Sekine Y, et al: Microglial activation and dopamine terminal loss in early Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2005; 57: 168—175
- 7) Sekine Y, Ouchi Y, Sugihara G, et al: Methamphetamine causes microglial activation in the brains of human abusers. *J Neurosci* 2008; 28: 5756—5761

Abstract

Imaging of brain microgliosis by PET

Yasuomi Ouchi, M.D.

Human Brain Imaging Research Laboratory, Molecular Imaging Frontier Research Center, Hamamatsu University, School of Medicine

Microglia in the brain are no longer quiescent but active by extending their dendrite and villi to their vicinity, so that microglia play roles in immune surveillance in a similar way as macrophages in the periphery. Changing their shapes from ramified to ameboid forms is a sign of neuroinflammation triggered by damaged neurons or astrocytes. This microgliosis is caused not only by direct brain injury or vascular damage but neurodegeneration, the latter of which was first shown in Alzheimer's disease in vivo by PET with widely-used peripheral benzodiazepine receptor (PBR) tracer [¹¹C] (R)-PK11195. The number of the PRB is reportedly increased on the surface of mitochondrial adventitia of the activated microglia, but the affinity to the tracer is shown stable. Using this tracer is advantageous to depict the level of neuroinflammation in vivo in many neurodegenerative diseases. However, the weak point of the tracer is no capacity to differentiate protective microglia from proinflammatory ones. So, a new tracer with its segregation capacity would be expected to come in the near future. This talk is going to cover the application of the PBR tracer to image the neuroinflammation in vivo in neurological and psychiatric diseases.

(*Clin Neurol*, 49: 925—928, 2009)

Key words: neuroinflammation, microglia, neurodegeneration, positron emission tomography, [¹¹C] (R)-PK11195
