

＜シンポジウム 19—1＞グリア細胞と神経疾患

アルツハイマー病とミクログリア

樋口 真人<sup>1)</sup> 季 斌<sup>1)</sup> 前田 純<sup>1)</sup> 丸山 将浩<sup>1)</sup>  
小野麻衣子<sup>1)</sup> 澤田 誠<sup>2)</sup> 須原 哲也<sup>1)</sup>

(臨床神経 2011;51:1031)

**Key words** : アルツハイマー病, 神経炎症, グリア, イメージング

神経免疫担当細胞であるミクログリアは、アルツハイマー病の中核病理として知られる老人斑 (A $\beta$  の凝集体) と神経原線維変化 (タウタンパクの凝集体) の蓄積にともない活性化するのはみならず、これらの病変形成や神経変性に大きな影響をおよぼすことが明らかになった。ミクログリアの活性化は、上記凝集体を除去する神経保護的機能をもたらすこともあれば、神経毒性を発揮することもある。われわれは translocator protein (TSPO) の増加がミクログリアの神経傷害性を反映することを明らかにし、アルツハイマー病 (AD) 患者脳でも神経変性をともなうタウ病変蓄積に関連して TSPO 陽性ミクログリアが誘導されることを突き止めた。そこで TSPO 発現レベルのことなるミクログリアクローンを用意し、老人斑モデルマウスの脳内に移植したところ、TSPO 低発現クローンのみが老人斑を除去しうることが、経時的なポジトロン断層撮影 (PET) によって確かめられた。さらに TSPO 低発現クローンは周囲の内在性ミクログリアを TSPO 増加をともなわずに活性化することや、神経細胞における脳由来神経栄養因子の産生をうながすことがわかった。TSPO 低発現クローンと高発現クローンのサイトカイン分泌プロファイルを比較

した結果、多くの炎症性ケモカイン分泌量に差があり、とくに単球走化因子 MCP-1 の分泌が TSPO 高発現クローンでいちじるしく増加していた。MCP-1 は活性化グリアで増加するのみならず、老人斑や神経原線維変化と共局在し、A $\beta$  やタウに直接結合することも表面プラズモン共鳴により判明した。MCP-1 に対する抗体を抗 A $\beta$  抗体と併用して老人斑モデルマウス脳内に投与すると、抗 A $\beta$  抗体単独投与よりも老人斑除去効果が持続し、しかも TSPO の増加を防げることが、老人斑と TSPO の PET イメージングにより明らかになった。MCP-1 は生体内でグルタミン環状化酵素 (QC) により N 末端がピログルタミン酸に変換され、安定で活性が高い形に変換される。興味深いことに A $\beta$  も QC により分解耐性で凝集性・細胞毒性が強い A $\beta$ N3pE に変換される。このことは QC 阻害により MCP-1 を介する神経攻撃的な炎症性変化と A $\beta$  の病理形成を同時に防げることを示唆する。QC は AD 患者、老人斑モデルマウス、タウ病変モデルマウスの脳内で増加することがわかり、病態マーカーとしても診断の標的としても重視される。

**Abstract**

**Alzheimer's disease and microglia**

Makoto Higuchi, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Bin Ji, Ph.D.<sup>1)</sup>, Jun Maeda, Ph.D.<sup>1)</sup>, Masahiro Maruyama, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>,  
Maiko Ono, M.S.<sup>1)</sup>, Makoto Sawada, Ph.D.<sup>2)</sup> and Tetsuya Suhara, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences

<sup>2)</sup>Department of Brain Function, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University

(Clin Neurol 2011;51:1031)

**Key words**: Alzheimer's disease, neuroinflammation, glia, imaging

<sup>1)</sup>放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター [〒263-8555 千葉県千葉市稲毛区穴川 4—9—1]

<sup>2)</sup>名古屋大学環境医学研究所

(受付日: 2011 年 5 月 20 日)