

< Symposium 31-1 > 神経変性疾患における神経炎症

神経変性疾患, 神経炎症とミクログリア

錫村 明生¹⁾

要旨：活性化グリア細胞が神経炎症をひきおこし、神経細胞傷害に関与する可能性が示され、神経変性疾患の発症機序におけるグリア細胞の役割が注目されている。われわれはミクログリアの神経傷害因子を検討し、グルタミン酸がもっとも強い神経毒であることを報告し、ミクログリアのグルタミン酸放出口であるギャップ結合を阻害することにより、種々の神経変性疾患モデル動物を治療できることを示した。一方、傷害神経細胞は様々なシグナルを出してグリア細胞を活性化し、自身を保護するように働くことも明らかになっている。これら神経細胞-グリア細胞の相互作用は病態の理解とともに、将来の治療戦略に対しても有用な情報を与えると考えられる。

(臨床神経 2014;54:1119-1121)

Key words：神経細胞, ミクログリア, 神経変性疾患, 神経炎症

はじめに

神経変性疾患の発症機序は不明であるが、遺伝的素因、外的因子などともに、ミトコンドリアの機能障害、活性酸素の産生、異常蛋白の生成と沈着、ユビキチンプロテオゾーム経路の障害などが関与していると考えられている。各種神経変性疾患の発症機序はそれぞれに特異な機序が想定されるが、共通してみられる所見として、病変部位に活性化されたミクログリアやアストロサイトの集積がみられ、さらには種々のT細胞の浸潤もみられる。パーキンソン病やアルツハイマー病(AD)などで変性神経細胞の周囲にはTNF α 、インターロイキン-1(IL-1) β やインターフェロン(IFN) γ 陽性のミクログリアがみとめられており、グリア細胞由来の炎症性サイトカインが神経変性の本態に関与している可能性が示唆されている。動物の脳内に直接リポ多糖を注入し、グリア細胞を活性化すると、周囲の神経細胞が死滅することも示されている。以上のことから、神経変性疾患におけるグリア細胞の集積を、瘢痕形成としての静的なグリオシスとして捉えるのではなく、より活発な慢性炎症、neuroinflammation(神経炎症)として捉える見方が一般化している。

ハンチントン病のキャリアの検討では、発症数年前にすでにミクログリアの活性化が起こっており¹⁾、パーキンソン病においても、病初期に活性化ミクログリアが広範囲に集積している。これらの知見は、ミクログリアの活性化が、神経変性の結果というより、積極的に神経変性本態に関与している可能性を示唆している。 α -synuclein凝集体はミクログリアを活性化し、炎症性サイトカインを誘導し、ドパミン神経を傷害することも示されている²⁾。アミロイド β も同様にミクログリアを活性化させる。さらに、筋萎縮性側索硬化症(ALS)のモデル動物の解析から、神経細胞自体の異常よりも、神経

細胞以外(グリア細胞)の異常によって神経細胞死にいたることが明らかにされ、これは非細胞自律性細胞死(non-cell autonomous cell death)と呼ばれ、神経変性に対する反応性グリア細胞の重要性を示している³⁾。

神経炎症におけるミクログリアの役割

ミクログリアは諸刃の剣と呼ばれ、活性化にともない炎症性サイトカイン、一酸化窒素、活性酸素、興奮性アミノ酸、アデノシン三リン酸(ATP)などの神経傷害因子を産生し、同時に、様々な神経栄養因子、神経保護因子を産生する。これらの相反する機能の発現機序として2つの可能性が考えられる(Fig. 1)。

神経保護 vs 神経傷害

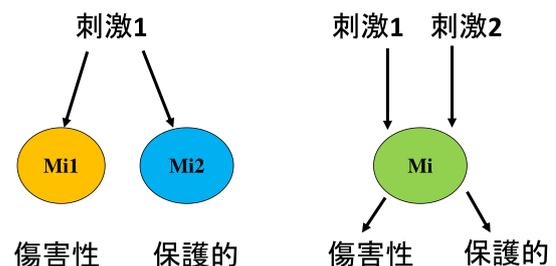


Fig. 1 ミクログリアの相反する2つの作用の発現機序。傷害、保護という相反するミクログリアの作用の発現機序として、同一刺激が2つのサブポピュレーション(M1 ミクログリア, M2 ミクログリア)に作用して、それぞれ別個の作用を発現させる可能性、同一の細胞においても刺激によって、まったく相反する作用を発現する可能性が想定されている。

¹⁾ 名古屋大学環境医学研究所神経免疫〔〒464-8601 愛知県名古屋市千種区不老町〕(受付日：2014年5月24日)

一つはサブポピュレーションに起因する可能性であり、マクロファージで炎症性に働く M1 と抗炎症性に働く M2 が同定されたことから、ミクログリアにも同様のサブポピュレーションが想定され、いくつかの研究がそれを支持している。一方、同一の細胞が刺激の種類によって、傷害因子や保護因子を別々に産生する可能性も考えられる。トル様受容体 4 (TLR4) のリガンドで刺激されたミクログリアは傷害、保護因子共に産生するが、TLR9 のリガンドでミクログリアを刺激すると、傷害因子は産生せず、保護因子のみを産生することは後者の可能性を支持している⁴⁾。

ミクログリアによる神経傷害

われわれは、ミクログリア由来のもっとも強い神経傷害因子はグルタミン酸であること、その産生、放出機序が生理的なものとはことなり非常に特異であることを明らかにした。すなわち、生理的にはグルタミン酸はトランスアミナーゼの作用により産生され、グルタミン酸トランスポーターを介して放出されるのに対し、活性化ミクログリアでは細胞外のグルタミンを器質としてグルタミンナーゼによって産生され、ギャップ結合から放出される。したがって、グルタミンナーゼ阻害、あるいはギャップ結合阻害により、生理的なグルタミン酸産生系に影響をおよぼさず(副作用を誘導することなく)病的な活性化ミクログリア由来のグルタミン酸産生、放出のみを阻害することが可能であると考えられる。実際に、われわれの作成した脳移行性のギャップ結合阻害薬 (INI0602) はミクログリアの神経毒性を抑制し、ALS や AD をふくめた

様々な神経変性疾患のモデル動物の病態を抑制し⁵⁾⁶⁾、脳移行性を付与したギャップ結合阻害薬が多様な神経変性疾患の革新的な治療薬になりえると考えられた。

傷害神経細胞からミクログリアへのシグナル

一方、神経細胞はただ単に、傷害刺激を甘受するだけではなく、自身を保護すべく周囲のグリア細胞にシグナルを送ることが明らかになっている。ケモカインの 1 つであるフラクタルカイン (FKN) は神経保護的に働くことが知られていたが、その詳細な機序は不明であった。最近、傷害神経がフラクタルカインを産生、放出し、これがミクログリアに作用して、抗酸化酵素の産生を誘導して神経保護的に作用することが明らかになった⁷⁾。FKN は同時に、ミクログリアによる死滅神経細胞の貪食を亢進させ、残った神経の生存を助ける。FKN の受容体はミクログリアのみに発現しており、この受容体をノックアウトすると、ミクログリアの神経保護作用が失われ、神経毒性のみに作用することから⁸⁾、フラクタルカインの神経保護作用は、ミクログリアを介していると考えられる (Fig. 2)。

IL-34 は最近発見されたサイトカインで、全身臓器にくまなく存在し、マクロファージ系細胞の最終分化に働く CSF-1 と同じ受容体 (CSF-1R) を介して作用する。神経系では神経細胞のみが IL-34 を産生し、しかも、傷害を受けるとその産生が亢進する。その受容体はミクログリアに強く表現されていることから、傷害神経からミクログリアへの help-me シグナルの可能性が推測される。実際に、IL-34 はミクログリアの増

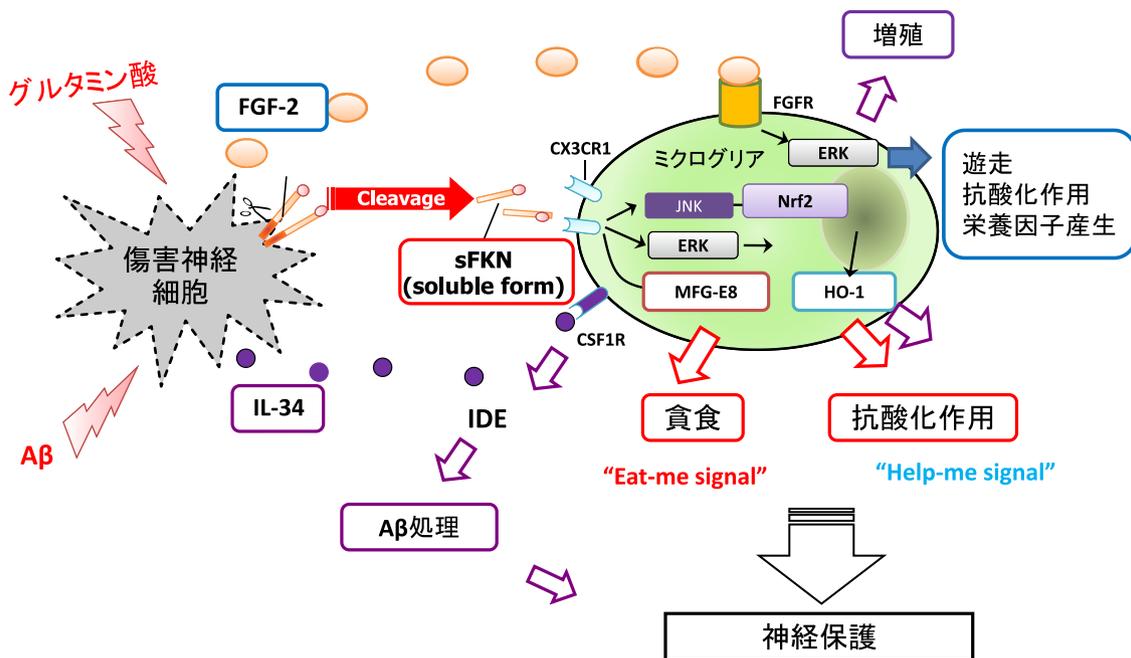


Fig. 2 神経細胞—ミクログリア相互作用。

神経細胞は傷害を受けると様々な因子を分泌し周囲のミクログリアを活性化し、自身を保護 (help-me シグナル) するように働き、死細胞は貪食処理するようにさせる (eat-me シグナル)。

殖、抗酸化酵素の産生を促進し、さらに、アミロイド分解酵素の一つである insulin degrading enzyme (IDE) の産生を高め、アミロイドによる神経細胞傷害を軽減した⁹⁾。さらに、Fibroblast Growth Factor (FGF-2) も同様に傷害神経細胞が産生し、ミクログリアの遊走、保護因子産生を促進することから help-me シグナルとして作用していると考えられる¹⁰⁾。

おわりに

現在のところ神経変性本体を改善する有効な治療薬は存在しない。様々な治療薬が検討されているが、グリア細胞の神経傷害因子の抑制、神経栄養因子の増大、神経細胞からの help-me シグナルの増強など神経炎症の制御も将来治療標的として検討する課題と考えられる。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Tai YF, Paverse N, Gerhard A, et al. Microglial activation in presymptomatic Huntington's disease gene carriers. *Brain* 2007;130:1759-1766.
- 2) Hirsch EC, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *Lancet Neurol* 2009;8:382-397.
- 3) Yamanaka K, Chun SJ, Boillee S, et al. Astrocytes as determinants of disease progression in inherited amyotrophic

- lateral sclerosis. *Nat Neurosci* 2008;11:252-253.
- 4) Doi Y, Mizuno T, Maki Y, et al. Microglia activated with toll-like receptor 9 ligand CpG attenuate oligomeric amyloid- β neurotoxicity in vitro and in vivo models of Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 2009;175:2121-2131.
- 5) Takeuchi H, Mizoguchi H, Doi Y, et al. Blockade of gap junction hemichannel suppresses disease progression in mouse models of amyotrophic lateral sclerosis and Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2011;6:e21108.
- 6) Burkovetskaya M, Karpuk N, Xiong J, et al. Evidence for aberrant astrocyte hemichannel activity in Juvenile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (JNCL). *PLoS One*. 2014;9:e95023.
- 7) Noda M, Doi Y, Liang J, et al. Fractalkine attenuates excitotoxicity by microglial clearance of damaged neurons and production of antioxidant HO-1. *J Biol Chem* 2011;286(3):2308-2319.
- 8) Cardona AE, Piro EP, Sasse ME, et al. Control of microglial neurotoxicity by the fractalkine receptor. *Nat Neurosci* 2006; 9:917-924.
- 9) Mizuno T, Doi Y, Mizoguchi H, et al. Interleukin-34 selectively enhances the neuroprotective effects of microglia to attenuate oligomeric amyloid- β neurotoxicity. *Am J Pathol* 2011;179:2016-2027.
- 10) Noda M, Takii K, Parajuli B, et al. FGF-2 released from degenerating neurons exerts microglial-induced neuroprotection via FGFR3-ERK signaling pathway. *J Neuroinflammation* 2014;11:76.

Abstract

Microglia in neurodegenerative disorders and neuroinflammation

Akio Suzumura, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neuroimmunology, RIEM, Nagoya University

Microglia often accumulate around degenerating neurons. These macrophage-like immune cells produce a variety of neurotoxic and neuroprotective factors. Thus, the accumulation of glia in various neurologic disorders does not reflect only gliosis, but likely results in an active contribution to neuroinflammation, neural degeneration, and cell regeneration. We previously showed that glutamate is the most neurotoxic factor released by activated microglia, and suppressing glutamate release from microglia can inhibit disease progression in various animal models of neurodegenerative disorders. On the other hand, when exposed to harmful stimuli, neurons also produce and release various factors that serve as "help-me" signals. For example, the CX3C chemokine fractalkine, interleukin-34, and fibroblast growth factor-2 are secreted from damaged neurons; these help-me signals induce various microglial activities to rescue neurons, including upregulated phagocytosis of toxicants and damaged debris, and production of antioxidant enzymes and other neurotrophic factors. Elucidating the interactions between neurons and microglia will help uncover the mechanisms underlying chronic neuroinflammatory conditions, and may provide insights into new therapeutic strategies for neurodegenerative disorders.

(*Clin Neurol* 2014;54:1119-1121)

Key words: neuron, microglia, neurodegenerative disorder, neuroinflammation