

< Symposium 31-2 > 神経変性疾患における神経炎症

ミクログリア機能調節因子 TREM2 と神経変性

高橋 和也¹⁾

要旨: *TREM2* 遺伝子の異常は、多発骨嚢胞と白質脳症を主体とする稀少常染色体劣性遺伝疾患である Nasu-Hakola 病をひき起こすことが知られており、ミクログリアにおける *TREM2* 分子の機能について精力的に研究されているが、ヒト脳組織内ミクログリア *TREM2* の検出は難しく思うように研究が進んでいないのが現状である。一方、2013年 *TREM2* 遺伝子の一塩基変異がアルツハイマー病発症のリスク上昇に有意に関連しているという論文が発表された。*TREM2* の発現や機能については、いまだ説明されていない部分が多く、今後それらが明らかにされれば *TREM2* はアルツハイマー病の新規治療標的となる可能性がある。

(臨床神経 2014;54:1122-1124)

Key words: 那須-ハコラ病, ミクログリア, 神経細胞, *TREM2*

はじめに

Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (*TREM2*) は、主に日本およびフィンランドに集積している多発性の骨嚢胞と白質脳症を主徴とする常染色体劣性遺伝形式の稀少疾患である Nasu-Hakola 病の病因遺伝子として同定された。その後、一部の研究者が破骨細胞やミクログリアにおける *TREM2* 機能の研究を精力的におこなっていたが、2013年 The New England Journal of Medicine に *TREM2* 遺伝子の点変異がアルツハイマー病発症のリスク上昇に有意に関連しているという論文が発表され¹⁾、世界中の研究者を驚かせた。

ミクログリアにおける *TREM2*

TREM2 は膜貫通型の糖タンパクであり、細胞外にイムノグロブリン様構造を持っている。*TREM2* 分子自体は、シグナル伝達部位を持たないためシグナル伝達アダプター蛋白の DAP12 分子と細胞膜で会合している。DAP12 分子は Immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM) を持っており、Syk/ZAP70, Erk シグナル伝達系を活性化し、細胞内に活性化シグナルを伝達する。DAP12 分子は免疫系細胞に多く発現しており、マウスでは *TREM2*/DAP12 複合体は主に immature 樹状細胞、破骨細胞、ミクログリアに発現している。Nasu-Hakola 病の骨病変は破骨細胞機能、神経病変はミクログリア機能の障害によって生じると考えられている。

TREM2/DAP12 複合体はマウス脳内で主にミクログリアに発現していることから、Nasu-Hakola 病脳内病変の病態解析はミクログリア機能の解析を中心におこなわれた。著者らは、マウス初代ミクログリア培養をもちいてミクログリア内 *TREM2* 機能の解析をおこなった^{2)~4)}。その結果、*TREM2* か

らの刺激シグナルはミクログリア貪食能を活性化させたが、腫瘍壊死因子 α (tumor necrosis factor α ; TNF α) やインターロイキン-1 β (interleukin-1 β ; IL-1 β) などの炎症性サイトカイン産生はむしろ抑制した。さらに、*TREM2* 発現をノックダウンすると、ミクログリア貪食能の低下と炎症性サイトカインの産生増加をみとめた。これらのことから、生理的な脳内環境で日々行われている炎症を惹起しない死細胞の除去に *TREM2* 分子がきわめて重要であることが考えられた。また *in vitro* の研究からミクログリアの *TREM2* 発現には、アストロサイトとミクログリアの直接接触が必要であると考えられている⁵⁾⁶⁾。Kiialainen らはマウス脳内の *TREM2* 発現を経時的に解析し⁷⁾、少なくとも胎生期 17 日目から生後 12 ヶ月までは *TREM2* 発現をみとめている。

しかし一方で、*Trem2* ノックアウトマウスは少なくとも生後 2 年は Nasu-Hakola 病様の病変をみとめていない (ワシントン大学 Collona 教授との personal communication)。またヒト脳組織の *TREM2* 染色の程度が論文により様々であり⁸⁾⁹⁾ 佐藤らの研究班の報告書では、ヒト脳内ミクログリアは *TREM2* を発現していないと結論づけられている⁹⁾。われわれは、ヒト剖検脳の免疫組織化学をおこない、数は非常に少ないものの一部のミクログリアは *TREM2* 陽性であることを確認した (Fig. 1)。さらに興味深いことに少数例の検討では、Nasu-Hakola 病の主要病変部位である前頭葉にはほとんど *TREM2* 陽性細胞はなく基底核周囲に比較的多くみられている。以上 Nasu-Hakola 病の脳病変の病態生理はマウスの結果とヒトの結果がいちじるしく相違しており、いまだ不明のままといわざるを得ない。

¹⁾ 国立病院機構医王病院神経内科 [〒 920-0192 石川県金沢市岩出町ニ 73-1] (受付日: 2014 年 5 月 24 日)

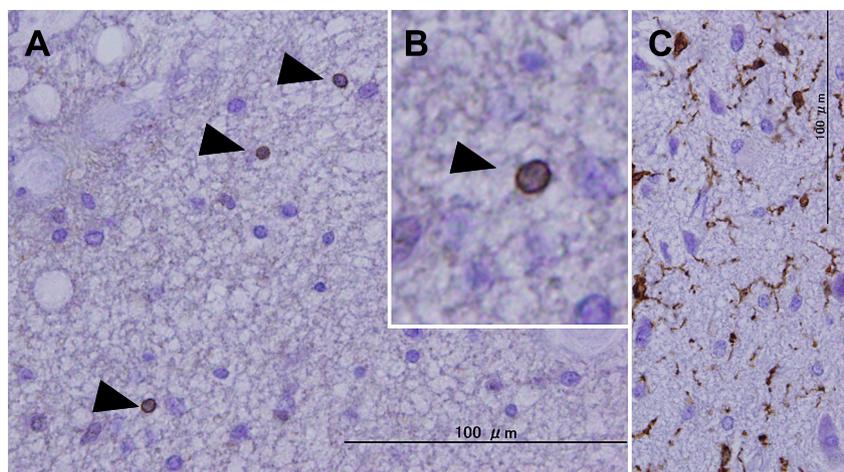


Fig. 1 TREM2 陽性ミクログリア.

ヒト正常剖検脳の TREM2 抗体および Iba1 抗体による免疫組織化学（基底核）. 弱拡大像では一部の細胞に TREM2 陽性細胞がみられる (A). (B) は強拡大像で核周囲の細胞質が TREM2 抗体で染色されている. (C) はミクログリアの代表的なマーカーである Iba1 抗体で染色されたミクログリア. (A) と (C) をくらべるとミクログリアの一部が TREM2 陽性となっていることがわかる.

神経細胞における TREM2

Sessa らが、ヒト脳組織をもちいた研究において、海馬に TREM2 の発現を比較的にみとめ、海馬神経細胞が TREM2 を発現していることを報告していたにもかかわらず、脳における TREM2 機能解析は主にミクログリアで行われていたため研究は進展していなかった⁸⁾. ところが、2013 年に TREM2 遺伝子の一塩基変異がアルツハイマー病発症のリスク上昇に有意に関連しているという論文が Guerreiro らによって発表され¹⁾、アルツハイマー病-海馬神経細胞-TREM2 発現という線がつながることになり、わかに研究が活気づいた. 神経細胞は TREM2 の会合分子である DAP12 を発現しておらず、神経細胞に発現している TREM2 分子の機能は不明である. しかし、ミクログリアでは TREM2 刺激と同時に LPS 刺激をおこなうと LPS 刺激単独にくらべサイトカインの産生パターンが変化することから³⁾、神経細胞においても TREM2 刺激が他のレセプターからのシグナル伝達などに関与調節している可能性を示している.

しかし、厚生労働省研究班（研究代表者=松田文彦・京都大学ゲノム医学センター長）が健康な（遺伝子採取時）日本人 1208 人のゲノム配列を解析したデータベースを公開したが（<http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/SnpDB/>）、TREM2 遺伝子領域に Guerreiro らによって指摘された rs75932628 一塩基置換を持つ日本人はいなかった. また日本人アルツハイマー病患者における rs75932628 一塩基置換をしらべた研究でも rs75932628 一塩基置換を持つ日本人患者はいなかった¹⁰⁾. 神経細胞における TREM2 の解析においてもデータの相違が大きく研究の発展を阻んでいる.

おわりに

現時点で、脳内における TREM2 機能の役割は解明されていない. Nasu-Hakola 病が主に白質脳症の病態をとることは、主要な原因細胞がグリア（とくにミクログリア）であることを示唆していると考えられるが、アルツハイマー病は典型的な神経変性疾患であり神経細胞そのものの変性が重要であると考えられている. ミクログリア TREM2 と神経細胞 TREM2 の機能が大きく違うのかどうかは今後の研究を待たねばならない.

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

文 献

- 1) Guerreiro R, Wojtas A, Bras J, et al. TREM2 variants in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2013;368:117-127.
- 2) Takahashi K, Rochford CD, Neumann H. Clearance of apoptotic neurons without inflammation by microglial triggering receptor expressed on myeloid cells-2. *J Exp Med* 2005;201:647-657.
- 3) Takahashi K, Prinz M, Stagi M, et al. TREM2-transduced myeloid precursors mediate nervous tissue debris clearance and facilitate recovery in an animal model of multiple sclerosis. *PLoS Med* 2007;4:e124.
- 4) Neumann H, Takahashi K. Essential role of the microglial triggering receptor expressed on myeloid cells-2 (TREM2) for central nervous tissue immune homeostasis. *J Neuroimmunol* 2007;184:92-99.
- 5) Noto D, Takahashi K, Miyake S, et al. In vitro differentiation of lineage-negative bone marrow cells into microglia-like cells. *Eur J Neurosci* 2010;31:1155-1163.

- 6) Noto D, Sakuma H, Takahashi K, et al. Development of a Culture System to Induce Microglia-like Cells from Haematopoietic Cells. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2013 Sep 10. [Epub ahead of print]
- 7) Kiiialainen A, Hovanes K, Paloneva J, et al. Dap12 and Trem2, molecules involved in innate immunity and neurodegeneration, are co-expressed in the CNS. *Neurobiol Dis* 2005;18:314-322.
- 8) Sessa G, Podini P, Mariani M, et al. Distribution and signaling of TREM2/DAP12, the receptor system mutated in human polycystic lipomembraneous osteodysplasia with sclerosing leukoencephalopathy dementia. *Eur J Neurosci* 2004;20:2617-2628.
- 9) 佐藤準一. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 那須ハコラ病の臨床病理遺伝学的研究. 平成 21 年度総括・分担研究報告書, 2010, pp. 1-5.
- 10) Miyashita A, Wen Y, Kitamura N, et al. Lack of Genetic Association Between TREM2 and Late-Onset Alzheimer's Disease in a Japanese Population. *J Alzheimers Dis* 2014; 41:1031-1038.

Abstract

Neurodegenerative disease and TREM2

Kazuya Takahashi, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, National Hospital Organization Iou Hospital

The functional loss of triggering receptor expressed on myeloid cells-2 (TREM2) leads to a chronic neurodegenerative disease, named Nasu-Hakola disease. A murine *in vitro* study revealed that the absence of TREM2 expression on microglia impaired phagocytosis for tissue debris clearance and increased pro-inflammatory cytokine production; these are necessary to maintain the microenvironmental homeostasis of the central nervous system. On the other hand, the function of TREM2 is still unclear, especially in the fields of human pathology and morphology. In 2013, it was reported that non-synonymous variants of TREM2 were associated with Alzheimer's disease in Caucasians; however, supplementary studies in Asian populations, such as the Japanese, could not confirm this result. In this review, I discuss how TREM2 can contribute to neurodegenerative disease.

(*Clin Neurol* 2014;54:1122-1124)

Key words: Nasu-Hakola disease, microglia, neuron, TREM2
