

＜シンポジウム (3)—11—3＞神経変性疾患の病態解明・その病態とバイオマーカーの開発を目指して

Non-Autonomous Cell Death は神経変性疾患の共通機構か？

山中 宏二

(臨床神経 2012;52:1329-1331)

Key words : 神経変性疾患, グリア, 炎症

はじめに

神経変性疾患の病巣では、疾患の進行にともなってグリア細胞の活性化や増生がみられる。これまでは、グリア細胞の病態は神経変性にともなう二次的の反応という考え方が主流であった。ところが近年、SOD1 優性変異による遺伝性 ALS モデルマウスをもちいた一連の研究によりグリア細胞における病的変化が ALS の疾患進行過程と運動神経死に積極的に関与していることが明らかとなり、グリア病態の疾患に関する役割が注目されつつある¹⁾²⁾。本シンポジウムでは、遺伝性 ALS モデルをもちいた研究を通じて、「非細胞自律性」の神経細胞死 (Non-cell autonomous neuronal death) というコンセプトが確立した過程を私どもの研究成果を交えてレビューする。さらに、「非細胞自律性」の神経細胞死は ALS だけにとどまらず、パーキンソン病、ポリグルタミン病などの神経変性疾患モデルにおいても近年広がりを見せており、その病態への関与の程度や機序はことなるものの、神経変性疾患に広く共通する病態メカニズムと考えられる。さらに、その鍵となる細胞群についてもグリア細胞だけでなく炎症・免疫系の関与も示されており、その研究動向を概説したい。

ALS における「非細胞自律性」の神経変性

優性遺伝性 ALS の原因遺伝子である SOD1 (Cu/Zn superoxide dismutase) の点変異を再現したトランスジェニックマウスは、脊髄前角の運動ニューロンの選択的な神経変性とそれによる骨格筋麻痺を生じるため、ALS の病態をよく再現しているモデルとして研究にもちいられてきた。SOD1 の発現はすべての細胞群においてみられるため、運動ニューロンのみならず、非神経細胞に発現する変異 SOD1 が神経変性に何らかの役割を果たしている可能性について、われわれは運動ニューロン周囲の細胞群を野生型で置換するキメラマウスの作製・解析や細胞群特異的に変異 SOD1 を除去しうる新たな ALS モデルマウスを樹立して検討をすすめてきた。一連の研究によりミクログリアまたはアストロサイトに発現する変異 SOD1 を除去することにより変異 SOD1 マウスの疾患進行を遅延させ、マウスの生存期間を延長させることが判明し

た^{3)~5)}。これは、運動ニューロンに発現する変異 SOD1 のみではなく、運動ニューロン周囲の環境を構成するミクログリアやアストロサイトに発現する変異 SOD1 も運動ニューロン死に関与しているという興味深い事実を示している。変異 SOD1 を発現するミクログリアでは、活性酸素や一酸化窒素などの細胞傷害性物質、TNF α などの炎症性サイトカインの産生が亢進し、IGF-1 などの神経栄養因子の産生が低下することが示されている¹⁾²⁾。実際に、ミクログリアを標的とした ALS マウスの実験的治療の成功例として、骨髄移植によるミクログリア/マクロファージの置換⁴⁾、ミクログリア特異的活性酸素産生の抑制、ギャップジャンクション阻害剤によるミクログリアからのグルタミン酸放出の抑制⁶⁾などの方法が報告されており、これらは「非細胞自律性」の神経変性メカニズムを支持している。

「非細胞自律性」の神経変性：コンセプトの広がり

さて、「非細胞自律性」の神経変性というコンセプトは、ALS にかぎらず近年広がりを見せており、アルツハイマー病、ポリグルタミン病、パーキンソン病など多くの神経変性疾患において実験的に証明されている。本講演では、パーキンソン病における「非細胞自律性」の神経変性の現状、グリア細胞の関与についていくつかの研究を紹介した。神経毒である MPTP を投与したマウスでは中脳ドパミン産生ニューロンに細胞死が起こり、パーキンソン病の動物モデルとしてよくもちいられているが、グリア細胞の関与についても本実験系がもちいられている。パーキンソン病モデルでは、ミクログリアにおいて、NADPH oxidase, NF- κ B の活性化による神経炎症の増悪、glucocorticoid receptor の発現低下による神経保護機能の低下などが、実験的に示されており、これらの分子を制御することで神経保護効果をもとめている⁷⁾。

神経変性における炎症、免疫系の寄与

アルツハイマー病において、血管障害リスクが認知症の進行の増悪因子であることや、末梢血液における炎症関連分子のプロファイル異常が発症前からみられることが報告されている⁸⁾。一方、ALS モデルでは炎症バイオマーカーの検索がお

こなわれているが、発症早期変化を明確に定義できるようなものは発見されていない。免疫系の関与については、ミクログリア・単球などの細胞が担う自然免疫経路やTリンパ球など獲得免疫系の病態への関与を示す報告が相次いでおり、新たな「非細胞自律性」の病態メカニズムを担う細胞群として注目を集めている⁹⁾¹⁰⁾。しかし、獲得免疫系については、孤発性ALS病巣においてTリンパ球を検出する頻度は低く、さらなる検証が必要であると考えられる。一方でわれわれは、自然免疫系の遺伝子発現異常を孤発性ALS病巣で検出し、変異SOD1マウスにおいて自然免疫経路を遮断することで疾患進行が加速することをみだしており、ミクログリア・単球系の神経変性に対する応答異常のALS病態への関与を示唆している。このように炎症・免疫系の病態への関与メカニズムは、神経変性疾患ごとにことなる報告がなされており¹⁰⁾、かなり複雑な病態メカニズムが考えられる。

おわりに

ALSのグリア病態研究によって明らかとなった「非細胞自律性」の神経細胞死(non-cell autonomous neuronal death)(神経変性は神経細胞に起因する病的変化のみで自律性におこるわけではなく、非神経細胞由来の病的変化も神経変性に積極的に関与している)というコンセプトは、他の神経変性疾患モデルにおいても広がりを見せており、神経変性疾患の病態解明に新たな視点を提供するものであり、バイオマーカー開発という視点においても重要な疾患メカニズムと考えられる。

謝辞：共同研究者の山下博史先生(京都大学神経内科)、小峯起博士、藤森典子技術員(理化学研究所)、井口洋平先生、熱田直樹先生、田中章景先生、祖父江元先生(名古屋大学神経内科)に深謝いたします。

※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) Philips T, Robberecht W. Neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis: role of glial activation in motor neuron disease. *Lancet Neurol* 2011;10:253-263.
- 2) Lasiene J, Yamanaka K. Glial cells in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Res Int* 2011;2011:718987.
- 3) Boillee S, Yamanaka K, Lobsiger CS, et al. Onset and progression in inherited ALS determined by motor neurons and microglia. *Science* 2006;312:1389-1392.
- 4) Beers DR, Henkel JS, Xiao Q, et al. Wild-type microglia extend survival in PU.1 knockout mice with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:16021-16026.
- 5) Yamanaka K, Chun SJ, Boillee S, et al. Astrocytes as determinants of disease progression in inherited amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Neurosci* 2008;11:251-253.
- 6) 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.
- 7) Glass CK, Saijo K, Winner B, et al. Mechanisms Underlying Inflammation in Neurodegeneration. *Cell* 2010;140:918-934.
- 8) Ray S, Britschgi M, Herbert C, et al. Classification and prediction of clinical Alzheimer's diagnosis based on plasma signaling proteins. *Nat Med* 2007;13:1359-1362.
- 9) Lehnardt S. Innate immunity and neuroinflammation in the CNS: the role of microglia in Toll-like receptor-mediated neuronal injury. *Glia* 2010;58:253-263.
- 10) Prinz M, Priller J, Sisodia SS, et al. Heterogeneity of CNS myeloid cells and their roles in neurodegeneration. *Nat Neurosci* 2011;14:1227-1235.

Abstract**Is “Non-Cell Autonomous” neuron death common to neurodegenerative diseases?**

Koji Yamanaka, M.D., Ph.D.

RIKEN Brain Science Institute

Although glial activation and proliferation is widely seen in the lesion of neurodegenerative diseases, the active roles of glial cells in the disease process have recently been elucidated. In this symposium, the research progress toward establishing the concept “non-cell autonomous” neurodegeneration is reviewed. While the glial cells are important component of “non-cell autonomous” neurodegeneration, the recent research suggests immune cells and related inflammation are also involved in pathomechanisms. Accumulating knowledge of “non-cell autonomous” neurodegeneration is now applied to many neurodegenerative diseases including ALS, Alzheimer’s and Parkinson’s diseases, and polyglutamine diseases, and should be carefully applied to further understanding of the sporadic neurodegenerative diseases and development of therapy targeted for non-neuronal cells.

(Clin Neurol 2012;52:1329-1331)

Key words: neurodegeneration, glia, neuroinflammation
