

新マイクログリア細胞群の機能を解明しアルツハイマー病治療を目指す

藤川理沙子

福岡大学薬学部 臨床疾患薬理学
九州大学薬学研究院 薬理学分野

【研究の背景】

高齢化の進展とともに認知症患者数が増加し、社会問題となっている。認知症の中でもアルツハイマー型認知症 (AD) は 50% 以上と最多を占める。Amyloid beta ($A\beta$) ワクチンをはじめとする多くの AD の治療候補薬は、重篤な副作用の発現や有効性が確認できないことを理由に開発中止となり、新たな治療標的の探索が重要な課題である。

【目的】

本研究では、AD で顕著に増加する、特異的な遺伝子プロファイルを持つ細胞集団『CD11c 陽性マイクログリアサブセット』に着目した検討を実施した。CD11c 陽性マイクログリアは神経保護的遺伝子を発現しているため、AD 発症抑制に寄与している可能性が示唆されるが¹⁾、その役割は不明であった。今回、CD11c 陽性マイクログリアを増加させた際の脳の組織学的変化と行動変化を評価し、正常脳および AD 病態下での CD11c 陽性マイクログリアの役割の解明を目指した。

【方法】

CD11c 陽性マイクログリア増加作用が報告されている²⁾、IL-34 を用いた実験を実施した。まず正常脳での CD11c 陽性マイクログリア増加時の変化を明らかにするため、CD11c 陽性細胞を蛍光標識する遺伝子改変マウスに IL-34 脳室内投与した後、認知記憶や不安様行動の変化を観察した。さらに IL-34 増加により AD 病態が変化するか明らかにするため、AD モデルマウスである APPNL-G-F マウスに IL-34 を投与した際の行動変化と $A\beta$ 量の変化を評価した。

【結果】

先行研究の通り、IL-34 を脳室内投与することで CD11c 陽性マイクログリアが増加することを確認した。正常成体での IL-34 投与では、認知記憶や不安様行動に変化はなかった。AD モデルマウスでは、PBS 投与群と比較して、IL-34 投与による認知機能の改善が確認できた。IL-34 投与により $A\beta$ プラークが減少する可能性があり、今後例数を増やして研究を継続する。

【考察】

以上の結果から、当初の予測通り、CD11c 陽性マイクログリアが AD 発症抑制に関与すると考えられる。治療応用化に向け、IL-34 投与後のマイクログリアの性質評価など研究を続けていく。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

AD 治療薬として近年 $A\beta$ 抗体製剤が承認されたが、重篤な副反応の報告もあり、新たな AD 治療薬の開発が強く望まれている状況である。本研究で AD 病態での役割を明らかにした CD11c 陽性マイクログリアは、新たな AD 治療ターゲットとして

提案でき、多くの患者の助けになる可能性がある。

【参考・引用文献】

- 1) Fujikawa* and Tsuda*. *Cells*, 2023
- 2) Mizuno et al., *Am. J. Pathol.*, 2011