

2019年4月

<海外文献紹介>

CD22 blockade restores homeostatic microglial phagocytosis in ageing brains.

「CD22 を阻害することが老化した脳におけるミクログリアの貪食低下を回復させる」

John V. Pluvinae *et al.*

***Nature*. 568: 187-192 (2019).**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30944478>

ミクログリアは、タンパク質の凝集体や細胞のデブリスを貪食することによって中枢神経系のホメオスタシスを維持しています。加齢や神経変性疾患などで認知機能が低下すると、このクリアランス能力は衰えることが知られています。しかしながら、ミクログリアの機能低下のメカニズムやこれを防ぐにはどうしたらよいかなどは、まだ明らかになっていません。そこで筆者らは、CRISPER-Cas9 ノックアウト解析と RNA シークエンス解析を組み合わせて、加齢に関連するミクログリア貪食能の制御因子を探索しました。

制御因子として同定された CD22 は、シアル酸を含む糖鎖に結合するレクチン(シグレック)として知られています。「シグレック」は、主として免疫系の細胞に発現し、シアル酸を認識することによってシグナル伝達を引き起こす「シアル酸受容体」です。アルツハイマー病では、シグレックのひとつである CD33 の発現が増加することにより、ミクログリアによるアミロイド β のクリアランスが抑制されるなど、発現変化がミクログリアの貪食能に影響を与えることも報告されています。筆者らは、ミクログリアにおける CD22 の発現が加齢によって増加すること、また CD22 をノックアウトするとミクログリアの貪食能が回復することを明らかにし、CD22 が加齢によるミクログリアの貪食能低下の制御因子であることを突き止めました。

次に筆者らは、ミクログリアにおける CD22 のシグナリングパートナーを探索したところ、CMAS (シアル酸の合成に関与する酵素) が強く相関するタンパク質としてヒットしました。そこで、CMAS をノックアウトしたミクログリアの貪食能を調べたところ貪食能が増加し、CD22 の貪食能抑制にシアル酸が関与している可能性が示唆されました。また、糖鎖のシアル酸の結合様式は $\alpha 2,3$ -結合と $\alpha 2,6$ -結合が存在するため、それぞれの合成糖ポリマーを用いて CMAS のノックアウト細胞の貪食

能に及ぼす影響を調べたところ、 α 2,6-結合のシアル酸を持つポリマーでは貪食能が抑制されましたが、 α 2,3-結合のシアル酸では効果はありませんでした。以上より、CD22 は α 2,6-結合のシアル酸を介して貪食能を抑制することが明らかになりました。

さらに CD22 を阻害したりノックアウトすることによって、老齢マウスの脳でミエリンデブリス、アミロイド β オリゴマー、 α -シヌクレイン線維などのクリアランスが促進され、認知機能の改善も認められました。これらの知見から、シグレック CD22 を中心とした加齢に伴うミクログリアの機能障害のメカニズムが明らかになり、老化脳におけるホメオスタシス回復への光明がみえてきました。

(文責：三浦ゆり)