

2019年5月

〈海外文献紹介〉

The Major Risk Factors for Alzheimer's Disease: Age, Sex, and Genes Modulate the Microglia Response to A β Plaques.

Carlo Sala Frigerio, *et al.*

***Cell Rep.* 27: 1293-1306.e6 (2019)**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31018141>

2013年にTREM2のレアバリエントがアルツハイマー病(AD)の発症リスク因子として同定されて以来、ミクログリアの機能や神経炎症にフォーカスした研究が大きなブームとなっています。今回ご紹介する論文もAD病態に伴うミクログリアの質的变化に関するものですが、AD主病変である老人斑を構成する β アミロイド蛋白質(A β)のみならず、老化や性別との関係についても興味深いデータが報告されていたので、取り上げさせていただきました。

近年の研究により、ミクログリアは発現する遺伝子のパターン等により、恒常型と反応型の2種類に大きく分別されることが明らかとなってきました。今回筆者らはまず、野生型マウスとアミロイド前駆体蛋白質(APP)の過剰発現を伴わずに老人斑を再現するAPPノックインマウス(APP KIマウス)の脳皮質と海馬からそれぞれセルソーティングによってミクログリアを単離し、発現している遺伝子のパターンによって恒常型(homeostatic 1 microglia; H1Mとhomeostatic 2 microglia; H2Mの2グループ)、MHC class IIなどの炎症関連因子を高発現する反応型のうち、脳内コレステロール輸送を担いAD発症リスク因子でもあるアポリポ蛋白質E(ApoE)を高発現するactivated response microglia (ARMs)とApoE発現レベルの低いtransiting response microglia (TRMs)、インターフェロン反応性因子を高発現するinterferon response microglia (IRMs)、DNA修復系因子やクロマチン修飾因子などを高発現するcycling/proliferating microglia (CPMs)の6種類に分別することができることを明らかにしました。そこで、これらミクログリアの存在数が老化や老人斑病理によってどのように変化するかを検索したところ、野生型とAPP KIマウスを問わず恒常型ミクログリアは老化とともに減少傾向にあり、特にH2Mと分類されたミクログリアの減少はAPP KIマウスでの減少が著しいことから、A β の蓄積や病変形成によってより影響を受けることが明らかとなりました。一方、反応型ミクログリアであるARMs、TRMs、IRMsはいずれも老化に伴

い上昇傾向にあります。こちらにも **ARMs** のみが **APP KI** マウスで爆発的に上昇傾向にあり、**A β** 病理との強い相関性が示唆されました。ここで面白いのは、大脳皮質や海馬といった脳領域によってミクログリアの老化に伴う反応性に変化が見られなかったことです。逆に、オスとメスを比較した場合、**APP KI** マウスにおける **ARMs** の増加 (=反応性の上昇) はメスの方がより早期から生じているという結果が明らかになりました。

続いて、**ARMs** における各種遺伝子の変化をより詳細に検討したところ、**ApoE** を初めとする **AD** の発症リスク因子に大きな変化が見られることが判明しました。**ApoE** はゲノムワイド関連解析などの技術が発達する以前から **AD** 発症のリスク因子として良く知られており、**ApoE4** をヘテロで持つと老年期における **AD** 発症リスクが約 5 倍上昇し、ホモの場合は約 13 倍まで跳ね上がることが知られています。**ApoE** の主な機能はコレステロール輸送であることが知られていますが、脳内では主にアストロサイトで発現していることが知られていました。そこで筆者らは、**ApoE** が発現している細胞種の変化に着目して検索を進めたところ、野生型マウスでは **ApoE** を発現するミクログリアはあまり確認されなかった一方、**APP KI** マウスでは老人斑の周囲に集簇したミクログリアにおいて非常に強い **ApoE** の発現が認められることがわかり、しかもその発現量は老人斑との距離が近いほど高いという空間的な相関性を有しておりました。そこで、**ApoE** がミクログリアの機能にどのような影響を及ぼすのかを明らかにするため、**ApoE** ノックアウトマウスをバックグラウンドに持つ **APP/PS1** トランスジェニックマウス (**APP KI** マウスではないのが残念ですが、間に合わなかったか?) の脳を検索したところ、老人斑周囲へのミクログリアの集簇が低下し、反応性そのものも低下していることが判明しました。これらの結果から、**ApoE** は従来指摘されてきたコレステロール輸送や **A β** との結合性に加え、ミクログリアの反応性にも関与することで **AD** 発症リスクに関与している可能性が指摘されました。

本論文について個人的に面白いと感じたのは、やはりメスのマウスでミクログリアの反応がより早期から生じているという結果です。統計学的に **AD** 発症率は女性の方が高く、その理由はこれまで不明でしたが (単に男性よりも長生きだからという意見もありますが)、もしミクログリアを中心とする脳内炎症の反応性が関与している可能性も考えられます。業界内では有名な話なのですが、**APP** トランスジェニックマウスはたいてい、メスの方がオスよりも病変形成が激しいことが知られています。残念ながら筆者らはあまり深い考察をしていないのですが、今後はこういった性差に関しても基礎老化研究が進んでいけば、これまで見えてこなかった新しい事実が判明するかもしれません。

(文責：木村展之)