

要 旨

筋萎縮性側索硬化症(ALS)などの神経変性疾患の病態において、グリア細胞の関与についてのエビデンスが蓄積している。ミクログリア、アストロサイトの異常な活性化や応答異常による神経傷害性因子の過剰な放出や、神経保護能の喪失など神経周囲の環境が毒性転換する現象は「神経炎症」と呼ばれている。一方、「神経炎症」には神経保護的な一面もある。慢性の経過をとる神経変性疾患においては、外傷などとは異なり、神経炎症が収束しないことから、炎症の理解や制御法に関する知見を集積する必要がある。また、神経炎症の理解を通じて新たな視点から神経変性疾患の治療法の開発が期待される。我々は、遺伝性 ALS モデルマウスを用いた研究からグリア細胞における病的変化が疾患の進行過程と神経変性に積極的に関与することを見いだしてきた。その病態メカニズムは「非細胞自律性」の神経変性と呼ばれ、変性疾患研究に新たな視点を提示している。

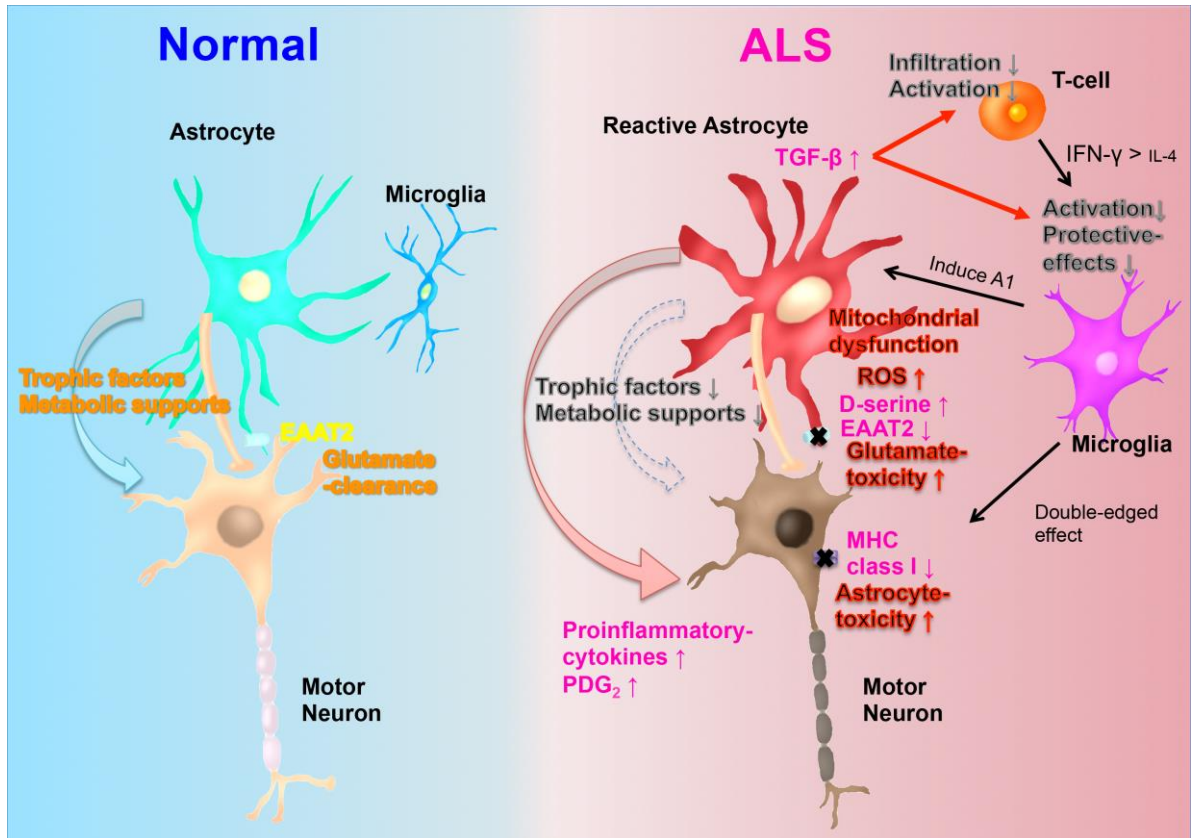
本講演では、まず、「非細胞自律性」の神経変性メカニズムが確立した経緯を紹介し、次に ALS 病態におけるアストロサイトの関与について、我々の最近の研究を紹介する。ミクログリア・免疫系による神経保護性の炎症反応の調節因子として、我々は、アストロサイト由来の TGF- β 1 を見いだした。抑制性サイトカインとして知られる TGF- β 1 は、ALS マウス、孤発性 ALS 患者脊髄のアストロサイトにおいて増加し、ミクログリアを介した神経保護作用を低下させることが判明した。アストロサイト特異的に TGF- β 1 を増加させた ALS マウスの疾患進行は加速し、逆に、発症後の ALS マウスに TGF- β シグナル阻害剤を投与すると生存期間が延長した。したがって、アストロサイト由来の TGF- β 1 は、ALS の進行期において神経保護環境を悪化させる因子であることが判明した。

また、ALS モデルにおける自然免疫経路の関与について検討し、TRIF 依存性の自然免疫経路を遮断すると ALS マウスの疾患進行が著しく加速し、平均寿命が短縮した。TRIF 欠失 ALS マウスでは、形態異常と p62 の蓄積を認める異常に活性化したアストロサイトの数が増加した。その機序として、アストロサイトでは、TRIF 経路を介して細胞自律的にアポトーシスを誘導することが考えられ、神経炎症を収束させるメカニズムの一端を担うと考えられた。これらの分子は、グリア細胞を標的とした神経変性疾患の治療法開発のシーズになり得ると考えられる。

参考文献：

1. Watanabe S, Ilieva H, Tamada H, Nomura H, Komine O, Endo F, Jin S, Mancias P, Kiyama H, Yamanaka K*. Mitochondria-associated membrane collapse is a common pathomechanism in SIGMAR1- and SOD1-linked ALS. **EMBO Molecular Medicine**, 8: 1421-1437, (2016).
2. Endo F, Komine O, Fujimori-Tonou F, Katsuno M, Jin S, Watanabe S, Sobue G, Dezawa M, Wyss-Coray T, Yamanaka K*. Astrocyte-derived TGF- β 1 accelerates disease progression in ALS mice by interfering with the neuroprotective functions of microglia and T cells. **Cell Reports**, 11: 592-604, (2015).

3. 遠藤史人、山中宏二：筋萎縮性側索硬化症におけるグリア病態・神経炎症,
医学のあゆみ 248: 901-906, (2014).
4. Yamanaka K*, Chun SJ, Boillee S, Fujimori-Tonou N, Yamashita H, Gutmann DH, Takahashi R, Misawa H,
Cleveland DW*. Astrocytes as determinants of disease progression in inherited amyotrophic lateral
sclerosis. *Nature Neuroscience*, 11: 251-253, (2008).



ALS におけるアストロサイトの分子病態