

-千里ライフサイエンス新適塾-

「難病への挑戦」第68回会合

「アルツハイマー病の病態形成における グリアネットワークと末梢免疫連関」

講 師 齊藤 貴志（さいとう たかし）

東京大学 大学院医学系研究科 神経病理学分野 教授

日 時 2026年11月19日（木） 18:00～20:15

場 所 千里ライフサイエンスセンタービル

講演会：6階 千里ルーム A（WEB 配信併用） ～19:15

懇談会：5階もしくは6階 懇談会会場 ～20:15

参 加 費 講演会、懇談会とも無料

定 員 会場参加80名、WEB参加200名

参加は事前申込みされた方（申込締切り11月16日）のみとし、定員になり次第締切ります。参加希望者は、当財団のホームページの「参加申込・

受付フォーム」からお申込み下さい。<https://www.senri-life.or.jp/event/6320>

* オンデマンド配信は予定しておりません。

コーディネーター

菊池 章（大阪大学 感染症総合教育研究拠点 特任教授）

河原 行郎（大阪大学大学院医学系研究科 ゲノム生物学講座 神経遺伝子学 教授）

主催：公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号

千里ライフサイエンスセンタービル13階

E-mail : otk-2023@senri-life.or.jp Tel : 06-6873-2006

<https://www.senri-life.or.jp>



参加申込

【要旨】

「アルツハイマー病の病態形成におけるグリアネットワークと末梢免疫連関」

東京大学 大学院医学系研究科 神経病理学分野 教授

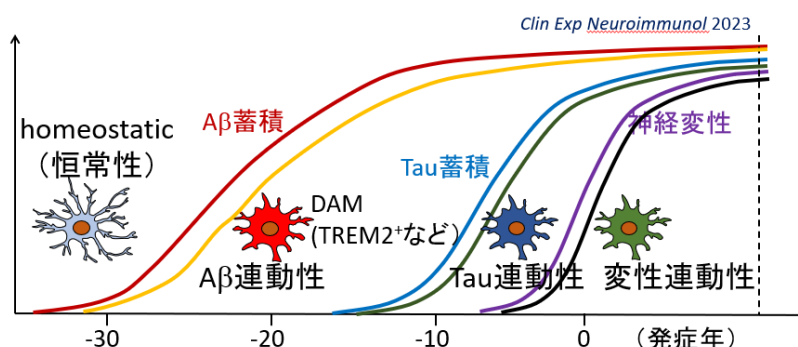
齊藤 貴志

認知症・アルツハイマー病 (AD) は、少子高齢社会における喫緊の社会問題となっている。疾患発症までの病理時系列では、老人斑の沈着 (アミロイド β ペプチド: $A\beta$ の蓄積) から神経原線維変化 (neurofibrillary tangles: NFTs) の形成、そして神経変性・細胞死に至るプロセスを AD continuum として捉えるようになってきた。一方、抗 $A\beta$ 抗体薬による軽度認知障害時での介入が一部奏功することが示された。さらなる対認知症効果を高めるためには、 $A\beta$ の下流を標的にした創薬・介入標的の導出が重要となってくる。そのためにも、発症機構の解明が継続して必要不可欠となる。AD continuum としての病理時系列は、遺伝学的研究、病理学的研究、最新のライブイメージング研究からも同様に裏付けられているが、それぞれの病理・病態をつなぐ実際の分子的・細胞的メカニズムは依然として不明である。

近年、グリア細胞群が病態形成において極めて重要な役割を担っていることが示されつつあるが、徐々にその関与の複雑さが明らかになってきた。また、RNAseq 解析から、細胞に発現する遺伝子パターンにより様々なタイプのミクログリアに分類できることが分かってきた。特に、TREM2 を発現する群は、疾患関連ミクログリア (DAM) として注目されている。さらに、ミクログリアの異常が他のグリア細胞 (アストロサイト、オリゴデンドロサイト) にも影響することも明らかになってきた。また、AD 患者およびモデルマウスの脳内グリア細胞群の遺伝子発現パターンの多様性も明らかになりつつある。興味深いことに、 $A\beta$ とタウ病理に対するミクログリアの動態が異なるようで、病理特異的なミクログリアサブタイプの存在を示唆している (図)。さらに、ミクログリアと同様に、他の脳細胞の多様性も考慮する必要がある状況はより複雑になっている。

グリア細胞の初期応答は各細胞から放出されるサイトカイン/ケモカインにより駆動されることが明らかになっており、我々は、アミロイド病態モデルおよびタウ病態モデルを用いて、各モデルマウスの脳内で変動するサイトカイン/ケモカインの同定を行った。本シンポジウムでは、各病理変容に伴い応答するケモカインの役割について紹介し、議論したい。また、そこから見出した現象として、脳内への末梢 T 細胞の存在が重要な役割を果たしている可能性を見出した。すなわち、AD における神経炎症とは、ミクログリアだけではなく、末梢性免疫細胞とのクロストークにより担われている可能性が浮上してきたことになる。

今後、AD の予防・根治的介入法を開発するためには、グリア-免疫連関に新たに焦点を当てながら研究を展開していくことが重要になるだろう。AD 発症機構の解明から予防・根治的介入を達成するためには、多くの連携研究が重要になると考えられ今後の展開が注目されている。



【文献】

1. Saito T, et al, Single APP knockin mouse models of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci.* 17:661 (2014).
2. Saito T, et al, Humanization of the entire Mapt gene provides a murine model of pathological human tau propagation. *J Biol Chem.* 294:12754 (2019).
3. Hashimoto S, et al, Tau binding protein CAPON induces tau aggregation and neurodegeneration. *Nat Commun.* 10:2394 (2019).
4. Uenishi R, et al, FTY720 treatment exacerbated tau phosphorylation and neurodegeneration in a mouse model of tauopathy with accumulated brain CD8+ T cells. *Brain Commun.* 7: fcaf330 (2025)
5. Uenishi R, et al, CXCL10 contributes to female-specific pathological progression in tauopathy model mice. *J Neuroinflamm* 23:268 (2026)

【略歴】

1996 年 熊本大学薬学部
1998 年 熊本大学 大学院薬学研究科修士課程 修了
2002 年 大阪大学 大学院医学系研究科博士課程 修了
2002 年 理化学研究所・脳科学総合研究センター 研究員
2011 年 同・副チームリーダー
2018 年 改組に伴い 理化学研究所・脳神経科学研究センター 副チームリーダー
2012 年 さきがけ研究者（～2016 年）
2019 年 7 月～2026 年 1 月 名古屋市立大学 大学院医学研究科 認知症科学分野 教授
2020 年 名古屋大学 環境医学研究所 客員教授（～2025 年）
2026 年 2 月 東京大学 大学院医学系研究科 神経病理学分野 教授

受 賞

2012 年 日本生化学会 奨励賞
2013 年 文部科学大臣表彰 若手科学者賞
2015 年 日本認知症学会 学会賞
2022 年 Highly Cited Researcher 2022
2023 年 Highly Cited Researcher 2024
2025 年 Highly Cited Researcher 2025