

2021年4月

〈海外文献紹介〉

## **Restoring metabolism of myeloid cells reverses cognitive decline in ageing.**

「骨髄系細胞の代謝が回復すると加齢によって低下した認知機能が元に戻る」

**Paras S Minhas, et al.**

**Nature. 590: 122-128 (2021).**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33473210/>

「老化」は時の流れによるものだから、遅らせることはできても元に戻す（若返らせる）ことは難しいだろう、とだれもが思っているのではないのでしょうか。しかし、今日ご紹介する文献は、まさに「逆転・認知機能」。骨髄細胞のエネルギー代謝を回復させることによって、老齢マウスの認知機能が元に戻る、という文献です。認知機能の老化は、もはや取り返しのつかないことではないようです。そのカギを握るのは？

マクロファージはほとんどすべての組織にあって、組織の健康維持に重要な役割を果たしています。そこで筆者らはマクロファージに着目しました。プロスタグランジン E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) は、アラキドン酸カスケードのシクロオキシゲナーゼ 2 (COX2) の下流にあり、炎症モジュレーターとして知られています。PGE<sub>2</sub> のレベルは加齢や神経変性疾患で増加することから、筆者らは PGE<sub>2</sub> の増加が、加齢に伴う慢性炎症の亢進や認知機能の低下に関連するのでは、と考えました。そこでまず、ヒトの単球由来マクロファージ (MDMs) において PGE<sub>2</sub> と加齢の関係を調べたところ、PGE<sub>2</sub> は高齢者 (65 歳以上) で増加し、それによって MDMs のエネルギー代謝が低下することを見出しました。また、PGE<sub>2</sub> シグナルは EP1 から 4 の受容体を介していることが知られていますが、MDMs におけるこれらの受容体の発現と加齢の関係を調べたところ、EP2 受容体のみが高齢者で増加することがわかりました。

そこで、骨髄細胞特異的に EP2 受容体の発現を低下させたマウス

(Cd11bCre;EP2<sup>lox/lox</sup>) を作製して調べました。コントロールマウス(Cd11bCre)では、PGE<sub>2</sub> や EP2 受容体の発現が老齢 (20-23 ヶ月齢) で増加し、マクロファージのエネルギー代謝の低下、マクロファージの機能低下 (ファゴサイトーシス能)、ミトコンドリア

アの異常が生じましたが、Cd11bCre;EP2<sup>lox/lox</sup> マウスでは、加齢によるこのような変化は生じないことがわかりました。また、老齢コントロールマウスのマクロファージにみられる炎症性フェノタイプ (CD80 や CD86 の発現増加) も、老齢 Cd11bCre;EP2<sup>lox/lox</sup> マウスでは認められず、若齢マウス (3-4 か月齢) のマクロファージとほとんど同じであることが明らかになりました。さらに興味深いことに、血漿だけでなく海馬においても、老齢マウスに認められる炎症性タンパク質の増加が Cd11bCre;EP2<sup>lox/lox</sup> マウスでは認められないことが明らかになりました。つまり、骨髄細胞の PGE<sub>2</sub>-EP2 シグナリングは、加齢によって生じるマクロファージのエネルギー代謝の低下、ファゴサイトーシス能低下、ミトコンドリア異常、炎症性フェノタイプの発現に関与するだけでなく、加齢による海馬の炎症性タンパク質増加にも関与していた、ということなのです。

炎症と認知機能低下との関連性はよく知られています。そこで次に、Cd11bCre;EP2<sup>lox/lox</sup> マウスを用いて記憶能や長期増強に及ぼす加齢の影響を調べたところ、老齢コントロールマウスで低下する記憶能や長期増強が、老齢の Cd11bCre;EP2<sup>lox/lox</sup> マウスでは低下しないことが明らかになりました。すなわち、老齢マウス骨髄細胞の EP2 シグナリングを抑制すると、海馬の可塑性や記憶能が若齢マウス並みになることが示されました。

ではこのような EP2 シグナリングの効果は、どのようなメカニズムでおきているのでしょうか。PGE<sub>2</sub>-EP2 シグナリングの下流にはプロテインキナーゼ B (AKT)、グリコーゲンシンターゼキナーゼ 3β (GSK3β)、グリコーゲンシンターゼ (GYS1) があり、活性化によってグリコーゲンの合成が促進することが知られています。そこで、筆者らは Cd11bCre;EP2<sup>lox/lox</sup> マウスやヒトの MDMs を用いた実験を行い、PGE<sub>2</sub>-EP2 シグナリングがグルコースの流れを抑制し、エネルギー代謝を低下させることを明らかにしました。

脳の骨髄系細胞であるミクログリア、特に IBA1-ポジティブなミクログリアには EP2 受容体が局在していることが知られています。そこで、血液脳関門を通過する EP2 シグナリングの阻害剤 (C52) をマウスに投与したところ、Cd11bCre;EP2<sup>lox/lox</sup> と同様、炎症を抑制し、エネルギー代謝を促進し、加齢による認知機能低下を回復させる効果があることがわかりました。

さて、PGE<sub>2</sub>-EP2 シグナリングの抑制は、新たな認知機能治療薬のターゲットとなるのでしょうか？

(文責：三浦ゆり)