

【奨励賞受賞者研究トピックス】

加齢が及ぼすミクログリアの機能変調と創薬標的としての可能性

中村 庸輝

広島大学・大学院医系科学研究科（薬）・薬効解析科学

キーワード：Microglia、Cellular senescence、Mitochondria、Innate Immunity

1. はじめに

2040年に本邦の65歳以上の高齢者の割合は、総人口の約1/3となることが推計されており、社会構造の高齢化は深刻である^[1]。また、世界保健機関の試算では、先進国だけでなく、今後、発展途上国の高齢化が加速することから、2019年に全世界で10億人であった60歳以上の高齢者は、2050年には21億人となることも推計されている^[2]。従って、社会構造の高齢化は、我が国だけでなく、世界規模の共通課題であり、平均寿命だけでなく健康寿命の延伸が重要であると考えられる。一方で、アルツハイマー病をはじめとする老年期認知機能障害は、現状の薬物療法の治療貢献度・満足度が低く、アンメット・メディカル・ニーズの代表的疾患であり、患者本人だけでなく、介護者である家族の生活の質（Quality of Life: QOL）も著しく低下させる要因となる。以上より、更なる社会構造の高齢化に伴い、老年期中枢神経疾患の患者数は増加することが予想されるが、現状での対応は十分ではなく、老年期の病態に着目した新たな治療戦略の確立が急務である。

ミクログリアは、中枢神経系を構成する免疫担当細胞であり、脳内の炎症制御や神経回路編成など、脳機能の恒常性の維持に寄与している。一方で、その異常な活性化は、認知機能障害、精神神経疾患などの様々な中枢神経疾患の発症・増悪に関与することが知られている^[3, 4]。近年、ミクログリアは加齢に伴って、形態が変化し細胞数も増加することから、ダイナミックな機能変化が生じている可能性が予測されており、老年期中枢神経疾患の病態形成との関わりが考えられる^[5-8]。そこで、本稿では、私が研究対象としている加齢が及ぼす脳内ミクログリアの機能変調と老年期中枢神経疾患に対する創薬標的としての可能性を紹介したい。

2. ミクログリアと複製老化

胎児期に中胚葉由来の前駆細胞が中枢神経系に定住し、分化することにより、ミクログリアとなる。また、成熟した脳内へは前駆細胞は供給されず、ミクログリアの自己増殖と細胞死のサイクルによって、その細胞密度を維持している。加齢に伴う、このサイクルの繰り返しは、自己増殖限界によるミクログリアの細胞老化現象（複製老化）を誘導し、細胞機能を変調させることで、中枢神経機能に大きな影響を与える可能性が考えられる。このことを裏付ける報告として、老年期マウスの脳内では、汎用される細胞老化マーカーであるp16 INK4aの発現割合からミクログリアの細胞老化が他の細胞種と比較して最も顕著であること、老年期マウスの老化細胞の網羅的な除去（Senolysis）が認知機能を改善させることが示され、脳内ではミクログリアの細胞老化が老年期認知機能障害の病態に関与する可能性が考えられる^[9, 10]。また、アルツハイマー病モデルマウス（APP^{PS1} マウス）の脳内におけるミクログリアの細胞増殖は野生型マウスの3倍となることも報告されており^[11]、病態時にはこの複製老化を加速させる可能性が考えられる。さらに、臨床検体においても、同年代の健常者と比較し、アルツハイマー病患者では老化ミクログリアの割合が多いことも報告されている^[12]。以上より、複製老化が誘導されたミクログリアでは、その重要な細胞機能である炎症応答性、ならびに貪食能が正常から逸脱し、老年期中枢神経疾患の病態形成に関与する可能性が推察される。

一方で、p16 INK4a陽性ミクログリアには加齢に伴い増加する集団だけでなく、若齢期より一定数存在し加齢に伴い減少する集団もあり、これらのミクログリアの遺伝子プロファイルに差が生じていることから、異なる役割を有する可能性も示唆されている^[9]。従って、現状の細胞老化マーカーを用いて老化ミクログリアを分類することは困難であり、病態形成に関与する新たな老化ミクログリアマーカーの探索と、より細分化した機能解析が重要であると考えられる。

3. ミクログリアのミトコンドリアへ加齢が及ぼす影響

ミトコンドリアは、好気呼吸を介したATP産生を司る細胞内小器官であり、細胞の生存に重要な役割を担っ

連絡先：中村 庸輝

〒734-8553 広島県広島市南区霞 1-2-3

TEL：082-257-5312

E-mail：nakayoki@hiroshima-u.ac.jp

ている。また、他の細胞内小器官と異なる特徴として、ミトコンドリアの機能発現に関与する複数のタンパク質などをコードした独自の DNA（ミトコンドリア DNA: mtDNA）を有している。過去の報告によると、ミトコンドリアの機能不全は mtDNA の損傷、点変異、欠失などを起点とする可能性が示唆されている^[13]。さらに、mtDNA は核 DNA と比較して、酸化ストレスによって 3 倍以上の損傷が生じることも報告されている^[14]。従って、加齢に伴う細胞内ストレスの蓄積が mtDNA を優先的に損傷させ、ミトコンドリア機能障害を誘発することが推察される。また、ミクログリアにおける mtDNA に着目すると、加齢に伴って酸化ストレスが蓄積し、老年マウスの認知機能障害の病態形成に寄与する可能性が示唆されている^[15]。さらに、アルツハイマー病患者の脳内ミクログリアの mtDNA の欠失が、病態進行と相関性を有することも示されている^[16]。以上より、加齢に伴うミクログリアのミトコンドリア機能障害により、細胞機能が変化し、中枢神経機能に影響を及ぼす可能性が考えられる。

近年、mtDNA の細胞質への漏出が炎症反応を誘導することも報告されている。細胞質には、ウイルス・細菌感染の防御機構として、Toll 様受容体-9(TLR-9)、cyclic GMP-AMP synthase(cGAS) - stimulator of interferon genes(STING) 経路など DNA を認識するタンパク質群が存在し、自然免疫系を担うことが知られている。従って、細胞質へ漏出した mtDNA は、これらの核酸認識タンパク質の活性化を介して、自然免疫系の中心的な役割を担う I 型インターフェロン(IFN) の産生を誘導する^[17]。近年、アルツハイマー病モデルマウス (5xFAD マウス) 脳内において、I 型 IFN はミクログリアを活性化させ、食食機能に重要な TAM 受容体の一種である Axl の発現が亢進し、ポストシナプスを過剰に食食することで、認知機能障害を誘導する可能性が報告されている^[18]。さらに興味深いことに、アルツ

ハイマー病の危険因子として知られるダウン症においても、このような I 型 IFN 反応性ミクログリア (Interferon response microglia: IRM) の割合が増加しており、シナプスの刈り込みに影響を及ぼすことが報告されている^[19]。以上より、ミクログリアは脳内の I 型 IFN の供給源となる可能性だけでなく、この産生された IFN が周囲のミクログリアを活性化させることにより、シナプスの異常刈り込みなどを誘導し、認知機能障害の病態形成に寄与する可能性が考えられる (図 1)。

4. おわりに

ミクログリアは、中枢神経系を構成する細胞の中で 5-10% 程度と考えられているが、その多岐に渡った機能の破綻は様々な中枢神経疾患の病態形成に関与する。加齢は、我々が生きていく上で、逃れられない変化であり、中枢神経系を構成する細胞の中でもミクログリアはその影響を大きく受けていることが予想される。従って、その機能変化の詳細を解析することにより、老年期中枢神経疾患の創薬標的の同定に繋がるものと考えている。一方で、ミクログリアの詳細な機能解析を目的とする培養細胞を用いた検討では、齧歯類胎仔または新生仔より単離した初代培養ミクログリアを用いたものがほとんどであり、細胞機能へ及ぼす加齢の影響には不明な点が多く残っている。近年、我々の研究グループは老化様ミクログリアとして、初代培養ミクログリアの継代を繰り返すことで複製老化を誘導した細胞や、電子伝達系阻害薬であるロテノンを低濃度で処置し、ミトコンドリア機能を抑制した細胞などを使用して、その詳細な機能解析および、老化様ミクログリアマーカーの探索に挑戦している (未発表データ)。近い将来、ミクログリアの加齢に伴う細胞機能変化を標的とした薬物を開発し、老年期中枢神経疾患に対する新たな治療戦略を確立することを目指し、引き続き基礎老化研究に邁進する所存である。

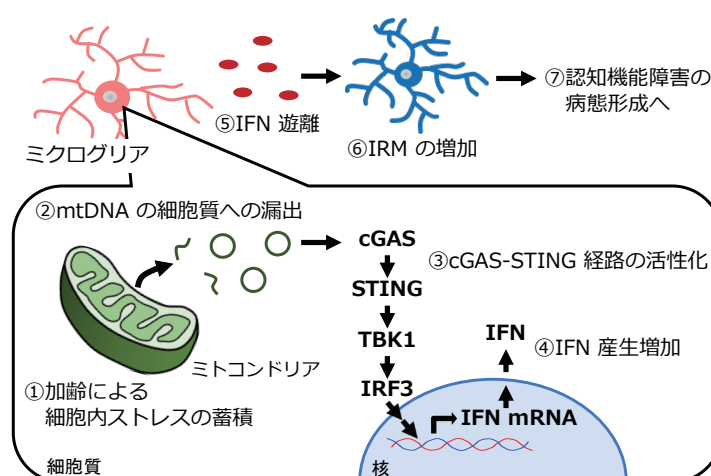


図1 老化した脳内におけるミクログリアが認知機能障害の病態形成に関与する可能性

本図は、過去の報告を参考に筆者が考える研究仮説である。

mtDNA: mitochondrial DNA; cGAS: cyclic GMP-AMP synthase; STING: stimulator of interferon genes; TBK1: TANK-binding kinase 1; IRF3: interferon regulatory factor 3; IFN: interferon; IRM: interferon response microglia

引用文献

1. 国立社会保障・人口問題研究所 「日本の将来推計人口 (平成29年推計)」
2. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators, Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health* 7: e105-e125, 2022.
3. R Yirmiya, N Rimmerman and R Reshef. Depression as a microglial disease. *Trends Neurosci* 38: 637-658, 2015.
4. O Butovsky and HL Weiner. Microglial signatures and their role in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 19: 622-635, 2018.
5. B Spittau. Aging Microglia-Phenotypes, Functions and Implications for Age-Related Neurodegenerative Diseases. *Front Aging Neurosci* 9: 194, 2017.
6. F Shaerzadeh, L Phan, D Miller, et al. Microglia senescence occurs in both substantia nigra and ventral tegmental area. *Glia* 68: 2228-2245, 2020.
7. RK Shahidehpour, RE Higdon, NG Crawford, et al. Dystrophic microglia are associated with neurodegenerative disease and not healthy aging in the human brain. *Neurobiol Aging* 99: 19-27, 2021.
8. Y Li, X Xia, Y Wang, et al. Mitochondrial dysfunction in microglia: a novel perspective for pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* 19: 248, 2022.
9. N Talma, E Gerrits, B Wang, et al. Identification of distinct and age-dependent p16. *Aging Cell* 20: e13450, 2021.
10. M Ogronnik, SA Evans, E Fielder, et al. Whole-body senescent cell clearance alleviates age-related brain inflammation and cognitive impairment in mice. *Aging Cell* 20: e13296, 2021.
11. P Föger, JK Hefendehl, K Veeraraghavalu, et al. Microglia turnover with aging and in an Alzheimer's model via long-term in vivo single-cell imaging. *Nat Neurosci* 20: 1371-1376, 2017.
12. Y Hu, GL Fryatt, M Ghorbani, et al. Replicative senescence dictates the emergence of disease-associated microglia and contributes to A β pathology. *Cell Rep* 35: 109228, 2021.
13. AW Linnane, S Marzuki, T Ozawa, et al. Mitochondrial DNA mutations as an important contributor to ageing and degenerative diseases. *Lancet* 1: 642-5, 1989.
14. FM Yakes and B Van Houten. Mitochondrial DNA damage is more extensive and persists longer than nuclear DNA damage in human cells following oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94: 514-9, 1997.
15. Y Hayashi, M Yoshida, M Yamato, et al. Reverse of age-dependent memory impairment and mitochondrial DNA damage in microglia by an overexpression of human mitochondrial transcription factor a in mice. *J Neurosci* 28: 8624-34, 2008.
16. S Strobel, E Grünblatt, H Heinsen, et al. Astrocyte- and Microglia-Specific Mitochondrial DNA Deletions Levels in Sporadic Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 67: 149-157, 2019.
17. JS Riley and SW Tait. Mitochondrial DNA in inflammation and immunity. *EMBO Rep* 21: e49799, 2020.
18. ER Roy, G Chiu, S Li, et al. Concerted type I interferon signaling in microglia and neural cells promotes memory impairment associated with amyloid β plaques. *Immunity* 55: 879-894.e6, 2022.
19. M Jin, R Xu, L Wang, et al. Type-I-interferon signaling drives microglial dysfunction and senescence in human iPSC models of Down syndrome and Alzheimer's disease. *Cell Stem Cell* 29: 1135-1153.e8, 2022.