

アルツハイマー病における脳内老廃物の排出と神経炎症: バイオマーカーと創薬ターゲット探索の新しいアプローチ

内田 和彦 Institute for Biomedical Research, MCBI

最近の研究により、老年性アルツハイマー病(AD)は多因子性の疾患であり、neuroinflammation(神経炎症)が重要な病理学的役割を担っていることが明らかになりつつある。脳内の損傷や病原体に関連した分子パターン(danger signals)が神経炎症を誘発し、インフラマソームの活性化によりカスパーゼ1依存性のグリア細胞やニューロンの細胞死(パイロトーシス)を引き起こされる。老廃物には外来性の病原体やA β やタウなどの凝集タンパク質が含まれるが、これらの老廃物は、本来 Glymphatic system(血管周囲空間)、BBB(血液脳関門)、BCSFB(血液脳脊髄液関門)を介して脳内から抹消へ排出されている。またこれらは自然免疫により活性化されたミクログリアによっても除去される。加齢に伴う血管障害により、これらのシステムによるクリアランス能やバリア機能が傷害され、老廃物が神経炎症、さらに認知機能の低下を引き起こすと考えられている¹⁾。また、最近抹消の炎症(免疫反応)と神経炎症のクロストークが注目されている²⁾。敗血症後の認知機能の低下が報告されており、また抹消の免疫細胞が脳内に侵入することが明らかになり、脳の疾患というより”systemic disease”と考えられつつある。脳や末梢循環における老廃物のクリアランスに関与するタンパク質は、認知機能障害の初期段階におけるバイオマーカーや創薬ターゲットとなる可能性がある。われわれは、神経疾患の血液バイオマーカー探索を行い³⁻⁵⁾、脳や末梢循環における老廃物のクリアランスに関わる因子であるタンパク質性の栄養(トランスサイレチン・アルブミン)、脂質代謝(アポリポタンパク質)、自然免疫(補体タンパク質)がMCIやADのバイオマーカーになることを報告してきた^{4,5)}。本発表では、ADの病態における老廃物クリアランス機能障害と炎症に焦点を当て、プレクリニカル期やMCIにおける早期介入としての老廃物クリアランスの改善の可能性について議論する。

文献

1. Uchida K, *Cells* 11:919 (2022)
2. Bettcher BM, Heneka, MT, *et al. Nat Rev Neurol* 17: 689-701(2021)
3. Ide M, Uchida K, *et al. EMBO Mol Med* 11:e10695 (2019)
4. Lui S, Uchida K, *et al. Alzheimers Dement (Amst)* 11:85-97 (2019)
5. Uchida K, Lui S, *et al. Alzheimers Dement (Amst)* 1:270-280 (2015)