

## &lt; Symposium 31-4 &gt; 神経変性疾患における神経炎症

## 筋萎縮性側索硬化症における神経炎症

遠藤 史人<sup>1)</sup> 山中 宏二<sup>1)</sup>

要旨：筋萎縮性側索硬化症（ALS）の病巣では、グリア細胞の活性化やT細胞の浸潤がおこり、様々な炎症関連因子が放出されるが、このような現象は「神経炎症」と呼ばれ、ALS病態への積極的な関与が示されている。ミクログリアでは神経栄養因子のみならず種々の神経傷害性因子が産生され、アストロサイトではグルタミン酸のクリアランスが低下するなどの機能的変化が生じ神経変性に関与すると考えられる。さらに著者らは、ミクログリアとT細胞による神経保護性の炎症反応を制御する因子としてアストロサイト由来のTGF- $\beta$ 1の重要性をみいだした。ALSにおける神経炎症の病態機序の解明を通じ、グリア細胞やT細胞を標的とした新たな治療法の開発が期待される。

（臨床神経 2014;54:1128-1131）

Key words：筋萎縮性側索硬化症，神経炎症，アストロサイト，ミクログリア，T細胞

## ALSにおける非細胞自律性神経細胞死の概念の確立

これまで神経変性の過程は、異常なタンパク質の蓄積をみとめる神経細胞が自律性に細胞死をきたすと考えられてきた。一方、ALS病巣においてアストロサイトやミクログリアのいちじるしい活性化やT細胞の浸潤がみとめられるが（Fig. 1）、このような非神経細胞の病理学的変化は神経変性にもなう反応性の変化であるのか、神経変性に直接関与するのかは未解明であった。著者らをふくむ一連の研究成果により、変異SOD1マウスにおける細胞群ごとの病態が解明され、グリア細胞がALSの病態に積極的に関与することが明らかとなった。神経変性の過程は、異常なタンパク質が蓄積する神経細胞が自律性に細胞死をきたすだけでなく、周囲の環境を構成するグリア細胞をふくむ非神経細胞の影響も受けるという「非細胞自律性の神経細胞死」の概念が、ALSのみならずアルツハイマー病やポリグルタミン病などの疾患モデルにおいても示され広く認識されるようになり、神経変性疾患研究の重要なテーマの一つとなっている。

アストロサイトは神経栄養因子を産生し、シナプス間隙における神経伝達因子の濃度を調整するなど、神経細胞の恒常性維持に重要な細胞である。変異SOD1マウスにおいて、アストロサイトに発現する変異SOD1をCre-Loxシステムをもちいて除去すると、モデルマウスの罹病期間が延長した<sup>1)</sup>。

ミクログリアは、食食や抗原提示能を有する中枢神経系の自然免疫細胞であり、神経栄養因子を産生する一方、炎症性サイトカインも産生することが知られており、神経保護と神経傷害の二面性をもつ細胞である。変異SOD1マウスにおいてミクログリアに発現する変異SOD1をCre-Loxシステムをもちいて除去すると、マウスの罹病期間が延長し<sup>2)</sup>、一方、骨髄移植により変異SOD1マウスのミクログリアやマクロ

ファージを野生型に置換すると、罹病期間が延長することが示された。これらの結果は、ミクログリアにおける病的変化がALSの疾患進行を規定することを示している。

T細胞は、ミクログリアの活性や機能を制御する細胞群として重要である。変異SOD1マウスにおいて機能的T細胞を除去すると、罹病期間が短縮することが示された<sup>3)</sup>。これらのマウスでは、ミクログリアの活性低下や神経栄養因子の発現低下がみとめられ、疾患進行の加速に関与していると考えられる。

## 治療標的としてのグリア細胞やT細胞の機能的変化と神経炎症

ALSの病巣では、ミクログリアやアストロサイトの活性化やT細胞の浸潤により神経炎症が惹起され、神経傷害性因子や神経栄養因子が産生される。グリア細胞にみとめられる様々な機能的変化を理解することが、ALSにおけるグリア病態の解明に重要であると考えられる。

ALS剖検例や進行期の変異SOD1マウスでは病巣にアストロサイトの肥大化と増殖をみとめ、マーカータンパク質であるGFAPの発現も亢進する。ALS患者や変異SOD1マウスにおいて、グルタミン酸トランスポーターGLT-1の発現低下が報告され、グルタミン酸毒性説として知られる。in vitroの実験系において、変異SOD1を発現するアストロサイトは運動ニューロンに対する未知の毒性因子を放出し<sup>4)</sup>、さらに、孤発性ALS患者脊髄の神経前駆細胞由来のアストロサイトもin vitroで神経毒性をもつことが報告されたことから<sup>5)</sup>、運動ニューロン変性におけるグリア細胞の関与が孤発性および家族性ALS共通の病態である可能性が示された。

ミクログリアは、ALS発症前には小さな細胞体に長い突起

<sup>1)</sup> 名古屋大学環境医学研究所病態神経科学分野〔〒464-8601 愛知県名古屋市千種区不老町〕  
（受付日：2014年5月24日）

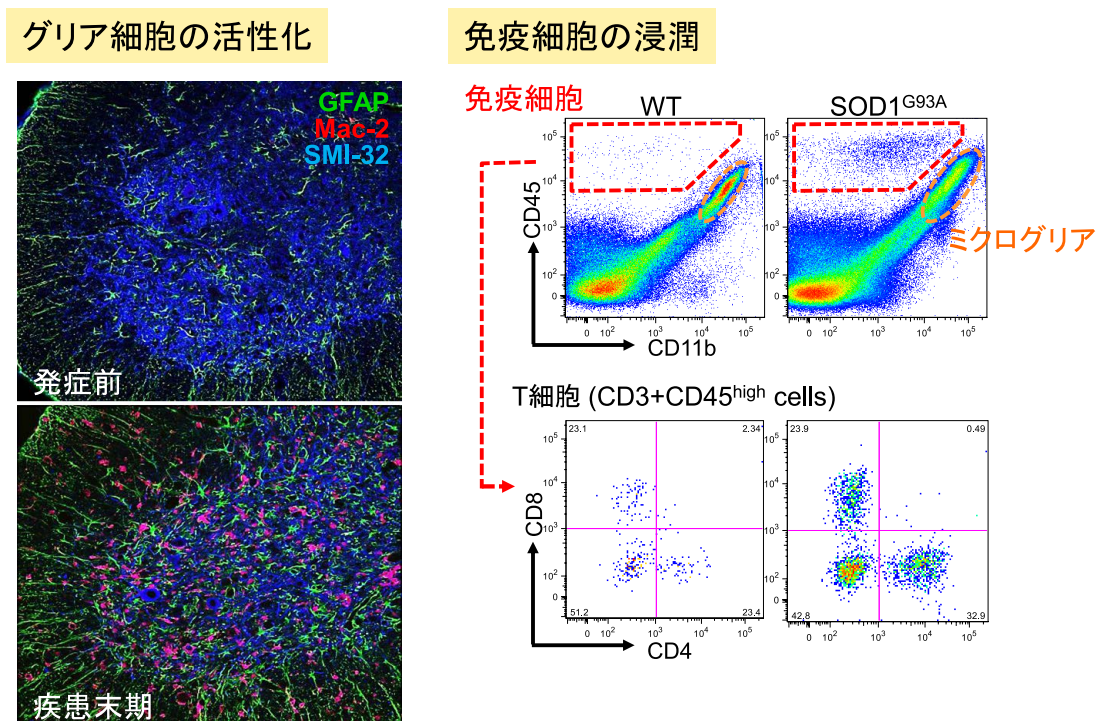


Fig. 1 Activation of glial cells and infiltration of T cells in the spinal cords of mutant SOD1<sup>G93A</sup> mice. (Left panel) Images of the lumbar ventral horns of pre-symptomatic and end-stage mutant SOD1<sup>G93A</sup> mice stained for GFAP, Mac-2, and SMI-32. GFAP (green) is an astrocytic marker. Mac-2 (red) is a marker for activated microglia. SMI-32 (blue) is a neuronal marker. Prominent activation of astrocytes and microglia is observed during the disease progression of ALS. (Right panel) Flow cytometric analyses of immune cells in the spinal cords of wild-type (WT) and end-stage mutant SOD1<sup>G93A</sup> mice. A large number of immune cells including T cells infiltrate into the spinal cord of mutant SOD1<sup>G93A</sup> mice.

をともなった形態 (ramified form) を呈しているが、運動ニューロン変性にともない活性化すると短い突起で細胞体が膨化した形態 (ameboid form) に変化し増殖する。活性化ミクログリアには、過剰な炎症性サイトカインや酸化ストレス因子を産生し神経傷害性に働く M1 と神経栄養因子などを産生し神経保護性に働く M2 の 2 つの活性化状態があると考えられ、進行にともない活性化状態が M2 から M1 にシフトすることが提唱されている<sup>6)</sup>。一方、ALS マウスのミクログリアは M1 や M2 に明確に区別できない可能性も考えられ<sup>7)</sup>、さらなる検討が必要である。変異 SOD1 マウスにおいて炎症性サイトカインの TNF- $\alpha$  を除去しても生存期間に有意な影響を及ぼさず<sup>8)</sup>、ミクログリアの TNF- $\alpha$  の制御因子である NF $\kappa$ B を阻害すると、M1 ミクログリアが減少し ALS マウスの生存期間が延長した<sup>9)</sup>。したがって、単独の神経傷害性因子を標的とするのではなく、それらを制御する上流の因子を探索し標的とすることが有望であると考えられる。一方、変異 SOD1 マウスに神経栄養因子である IGF-I や GDNF を過剰に発現させると生存期間を延長することが示されている<sup>10)</sup>。したがって、炎症性サイトカインの制御因子を標的とすると同時に、神経栄養因子に起因する神経保護的な環境を誘導する (M1/M2 を制御する) 治療法が有望である可能性が考えられる。

このように、ALS の運動ニューロン変性にともなって神経炎症が惹起され、活性化グリア細胞の機能的変化が生じた結果、ALS 病態はさらに進行すると考えられる。浸潤 T 細胞もまた、ミクログリアの機能制御を通じて病態に関与すると考えられる (Fig. 2)。

#### ミクログリア、T 細胞の機能制御因子としての アストロサイト由来 TGF- $\beta$ 1

ミクログリアの神経保護作用には浸潤 T 細胞の関与が重要であるが、これらの細胞群による神経保護性の炎症反応の制御因子はこれまで未解明であった。著者らは、そのような因子の 1 つとして、ミクログリアの活性低下や T 細胞の増殖・分化抑制の作用を有し、ALS 患者の髄液や血清中で上昇することが報告されている TGF- $\beta$ 1 に着目した。変異 SOD1 マウスの疾患進行にともない、活性化アストロサイトにおいて TGF- $\beta$ 1 の発現上昇がみとめられ、変異 SOD1 マウスにおいてアストロサイト特異的に TGF- $\beta$ 1 を過剰発現させると、浸潤 T 細胞数の減少とともに IL-4 に対して IFN- $\gamma$  優位な環境が誘導され、ミクログリア活性および IGF-I 発現が低下し、非細胞自律性に疾患進行が加速した。したがって、TGF- $\beta$ 1 の

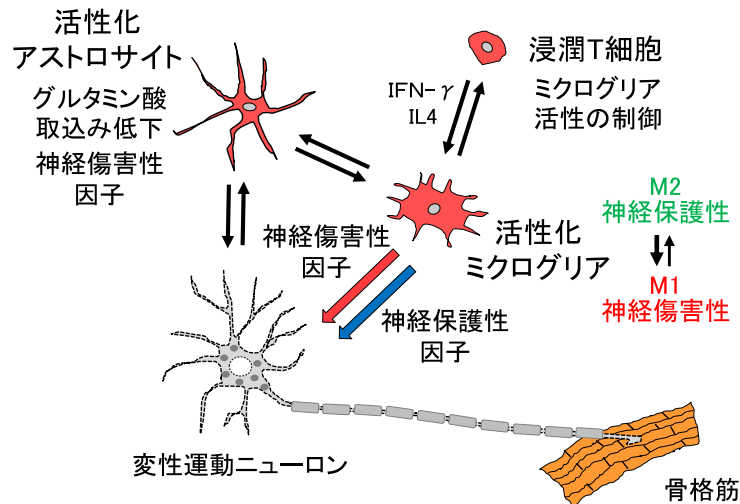


Fig. 2 A schematic figure showing the role of glial cells and T cells in neuroinflammation of ALS. In neuroinflammation of ALS, various functional changes of glial cells contribute to the disease progression, in which activated microglia produce neuroprotective / neurotoxic molecules and activated astrocytes reduce their glutamate uptake. Activated microglia are thought to have phenotypically different states, neurotoxic (M1) and neuroprotective (M2). T cells infiltrating into the lesions are also important to regulate microglial functions.

調節を通じて、ミクログリアやT細胞のTGF- $\beta$ シグナル伝達を標的とすることが新たな治療法の開発につながる事が期待される（著者ら、投稿中）。

#### 最後に

ALSの多くは孤発性であり、発症後から治療を開始することになる。ALSの急速な進行を考えると、グリア細胞やT細胞が関与する神経炎症を背景とした疾患進行の病態機序の解明もまた重要であると考えられる。これらの細胞群を標的とした疾患進行を抑制する治療法の開発が期待される。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

#### 文 献

- 1) Yamanaka K, Chun SJ, Boillee S, et al. Astrocytes as determinants of disease progression in inherited amyotrophic lateral sclerosis. *Nature neuroscience* 2008;11:251-253.
- 2) Boillee S, Yamanaka K, Lobsiger CS, et al. Onset and progression in inherited ALS determined by motor neurons and microglia. *Science* 2006;312:1389-1392.
- 3) Beers DR, Henkel JS, Zhao W, et al. CD4+ T cells support glial neuroprotection, slow disease progression, and modify glial morphology in an animal model of inherited ALS. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:15558-15563.
- 4) Nagai M, Re DB, Nagata T, et al. Astrocytes expressing ALS-linked mutated SOD1 release factors selectively toxic to motor neurons. *Nat Neurosci* 2007;10:615-622.
- 5) Haidet-Phillips AM, Hester ME, Miranda CJ, et al. Astrocytes from familial and sporadic ALS patients are toxic to motor neurons. *Nat Biotechnol* 2011;29:824-828.
- 6) Henkel JS, Beers DR, Zhao W, et al. Microglia in ALS: the good, the bad, and the resting. *J Neuroimmune Pharmacol* 2009;4:389-398.
- 7) Chiu IM, Morimoto ET, Goodarzi H, et al. A neurodegeneration-specific gene-expression signature of acutely isolated microglia from an amyotrophic lateral sclerosis mouse model. *Cell Rep* 2013;4:385-401.
- 8) Gowing G, Dequen F, Soucy G, Julien JP. Absence of tumor necrosis factor-alpha does not affect motor neuron disease caused by superoxide dismutase 1 mutations. *J Neurosci* 2006;26:11397-11402.
- 9) Frakes AE, Ferraiuolo L, Haidet-Phillips AM, et al. Microglia induce motor neuron death via the classical NF- $\kappa$ B pathway in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuron* 2014;81:1009-1023.
- 10) Kaspar BK, Lladó J, Sherkat N, et al. Retrograde viral delivery of IGF-1 prolongs survival in a mouse ALS model. *Science* 2003;301:839-842.

**Abstract****Neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis**Fumito Endo, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Koji Yamanaka, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup><sup>1)</sup>Department of Neuroscience and Pathobiology, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University

Neuroinflammation, characterized by activated astrocytes and microglia, infiltrated T cells, and the subsequent production of inflammatory mediators, is a pathological hallmark of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Since microglia produce proinflammatory cytokines and other neurotoxic or protective molecules and astrocytes reduce their glutamate uptake, these functional changes in glial cells are considered to play important roles in neurodegeneration. However, what regulates the neuroprotective response in neuroinflammation of ALS has not been clarified. In this regard, we identify astrocyte-derived transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) as a negative regulator of neuroprotective inflammatory response by microglia and T cells. Understanding the pathomechanism of neuroinflammation of ALS leads to the development of new therapies that target glial cells and T cells.

(Clin Neurol 2014;54:1128-1131)

**Key words:** amyotrophic lateral sclerosis, neuroinflammation, astrocytes, microglia, T cells

---