総説

古くて新しいアルツハイマー病の 脳炎症仮説と感染症仮説 —鍵を握るミクログリアの老化と慢性的脳炎症—

武 洲, 中西 博

要約: アルツハイマー病の原因として「アミロイドカスケード仮説」が広く支持されている。しかし、これまでこの仮説に基づいてアミロイド β (A β) とその関連分子を標的とした多くの薬剤が開発されてきたが、未だ臨床試験によってその効果が証明された根本治療薬 (疾患修飾薬) は得られていない。最近、以前から提唱されていたアルツハイマー病の「脳炎症仮説」ならびに「感染症仮説」に新たなエビデンスも加わり、再び注目されるようになってきた。脳炎症に関与するミクログリアの増殖や生存に必要なコロニー刺激性因子1受容体キナーゼに対する阻害薬がアルツハイマー病モデルマウスにおける学習・記憶障害を予防することが発見され、慢性的脳炎症がアルツハイマー病の進行に伴うものではなくその原因となることを示した。一方、アルツハイマー病患者の剖検脳においてウイルス、細菌ならびに真菌などの病原性微生物が検出され、A β が感染に対する自然免疫としての役割を果たしている可能性も示唆されている。さらに最近、歯周病菌であるジンジバリス菌のリポ多糖類や主要なプロテアーゼであるジンジパインがミクログリアの活性化を介して慢性的脳炎症を誘引し、認知機能障害に関与することが示唆されている。今後、アルツハイマー病の予防法ならびに根本治療法の確立を目指し、「脳炎症仮説」ならびに「感染症仮説」を再評価するとともにこれらの仮説に基づいた創薬も重要になると考えられる。

1. はじめに

2017年3月に総務省に公表された人口構成データによると、2016年10月に我が国における65歳以上の人口は総人口の27.3%、そして、2017年3月に27.5%、わずか半年間で0.2%も増加し、世界的にみても前例

のない超高齢社会に進行し続けている。その一方、65歳以上の4人に1人が認知症になると予測されており、その6割以上がアルツハイマー病と推定されている。

最近、優性遺伝性のアルツハイマー病を引き起こすことが知られている変異遺伝子をもつ成人被験者を対象にして発症前から長期に追跡したDIAN (Dominant Inherited Alzheimer Network) 観察研究により、アルツハイマー病型認知症に進行していく脳の変化が明らかとなった。発症の25年前からアミロイド β (A β) の蓄積が認められ、15年前から海馬の体積は減少し始める。発症の5年前にはA β の蓄積はピークとなり、その後ニューロン内にタウの蓄積が起り、海馬の体積の減少も進み、「軽い物忘れ」が始まる。認知機能低下が始まると急激に進行し、発症してから5年後には要介護となる。このようにアルツハイマー病は25年以上の長いスパンで進行する病気であり、発症時はすでに海馬の萎縮が進んでしまった段階に当たることが明らかとなった。従って、アルツハイマー病が一旦発症すると治療は極めて困難で、しかも根本的な治療薬は未だ開発されていない。このため、予防や進行を遅らせることは極めて重要と考えられる。

アルツハイマー病の原因には、脳内でA β の凝集・沈着により老人班が形成され、直接的あるいはタウの異常リン酸化による神経原線維変化を介してニューロン毒性を引き起こすという「アミロイドカスケード仮説」が広く支持されている。さらに近年では、A β はアミロイド線維を形成する前のオリゴマーと呼ばれる数個から数十個の分子が会合した凝集中間体が直接的あるいはタウの異常リン酸化による神経原線維変化を介してニューロン死を惹起すると考えられるようになってきた (A β オリゴマー仮説)。しかし、これまでA β を

キーワード: アルツハイマー病, ミクログリア, 脳炎症, 感染症

九州大学大学院 歯学研究院 口腔機能分子科学分野 (〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1)

E-mail: nakan@dent.kyushu-u.ac.jp 原稿受領日: 2017年5月27日, 依頼原稿

Title: Old and new inflammation and infection hypotheses of Alzheimer's disease: focus on Microglia-aging for chronic neuroinflammation Author: Zhou Wu, Hiroshi Nakanishi

標的とした抗 A β 抗体ならびにアミロイド前駆タンパク質 (APP) から A β を切り出すタンパク質分解酵素 (β ならびに γ セクレターゼ) の阻害薬などが開発されてきたが, 未だ臨床試験によってその効果が証明された根本治療薬 (疾患修飾薬) は得られていない。また, 老人斑と認知症には明確な相関も認められるに至っていない。このような状況のなか, 以前から提唱されていたアルツハイマー病の「脳炎症仮説」ならびに「感染症仮説」に新たなエビデンスも加わり, 再び注目されるようになってきた。本稿ではアルツハイマー病の「脳炎症仮説」ならびに「感染症仮説」を概説するとともに, 私たちの歯周病とアルツハイマー病に関する最近の研究も紹介したい。

2. 脳炎症仮説

1987 年, Patrick L. McGeer と Edith G McGeer (ブリティッシュコロンビア大学) らはアルツハイマー病患者の剖検脳においてヒト主要組織適合遺伝子複合体 (HMC) クラス II 抗原 HLA-DR に対するモノクローナル抗体を用いた免疫染色を行い, 活性化ミクログリアが老人斑の周囲に集積することを発見した(1)。さらに 1990 年, 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) を長期に服用しているリウマチ患者ではアルツハイマー発病リスクが 6 分の 1 であることを報告し, アルツハイマー病における脳炎症の重要性を主張した(2)。その後, このことを検証するために多くの臨床試験が行われたが, 結果は必ずしも一致しなかった。インドメタシンはアルツハイマー病の症状改善や進行抑制などの治療効果を示したが, ジクロフェナクやヒドロキシクロロキンでは効果は認められず, なぜ NSAIDs の効果に差異がみられるのかは不明であった。2001 年, Edward H. Koo (カリフォルニア大学サンディエゴ校) らはこの差異が抗炎症作用の発現に必要なシクロオキシゲナーゼ抑制作用ではなく, APP の C 末切断に関与する γ -セクレターゼに対する抑制作用に基づくことを示唆した(3)。このためアルツハイマー病の「脳炎症仮説」に否定的な風潮となったが, McGeer らは A β 自体がアルツハイマー病の原因となりえないと反論した(4)。脳内に蓄積する A β 42 は pmol 濃度の範囲であり, *in vitro* 実験でニューロン毒性あるいはシナプス機能障害を示す線維性 A β 42 ならびにオリゴマーの濃度はいずれも μ mol であり脳内の濃度の 100 万倍も高いというのが主な理由である。脳炎症を考慮しない限り根本的な治療にはならず, 早期の段階から抗炎症薬を投与することの意義を訴えている。

2015 年, ボン大学の Michael T Heneka ならびに

Markus P Kummer を中心とした 37 名の国際的なアルツハイマー病研究者は, *Lancet Neurology* 誌の総説でアルツハイマー病における脳炎症は老人斑や神経原線維変化によって活性化される二次的な反応ではなく, 老人斑や神経原線維変化よりも重要なアルツハイマー病の発症原因であることを強調した(5)。さらに 2016 年, 「脳炎症仮説」が再び注目される契機となる研究成果が報告された。Diego Gomez-Nicola (サウサンプトン大学) らは一連の実験を通じて慢性脳炎症を抑える化学物質がアルツハイマー病モデルマウスにおける学習・記憶障害を予防する可能性を報告した(6)。今回の発見の重要な点は, 慢性的脳炎症がアルツハイマー病の結果に起こるものではなく, アルツハイマー病の原因となることを明確にした点である。アルツハイマー病患者と正常者の脳組織におけるミクログリアを比較するとコロニー刺激性因子 1 受容体 (CSF1R) などミクログリアの増殖に関連した分子の発現が有意に増大し, 増殖活性が高まっていることが分かった。さらに家族性遺伝子変異を含む APP ならびにプレセニリンを過剰発現させた APP/PS1 マウスを用いた解析により, CSF1R の発現とアルツハイマー病様病態の進行が相関することが明らかとなった。さらに, APP/PS1 マウスの老化に伴う学習・記憶障害が経口投与可能な CSF1R キナーゼ阻害薬 GW2580 により有意に改善された。一方, GW2580 は APP/PS1 マウスの脳内における A β 40/A β 42 の蓄積には全く影響を及ぼさなかった。これらの結果はミクログリアの増殖活性を抑えることでアルツハイマー病型認知症の進行を阻むことができる可能性を示している。

Kim N Green (カリフォルニア大学) らは経口投与可能な CSF1R ならびに Kit チロシンキナーゼ阻害薬の PLX3397 によりマウスにおいて Iba1 陽性のミクログリアが減少することを見出した(7)。投与 3 日目でミクログリアの数は半減し, 投与 21 日目でミクログリアはほぼ消失した。この結果は PLX3397 によるミクログリアの増殖抑制ではなくむしろカスパーゼ-3 に依存したアポトーシス促進によるものと考えられた。このことから CSF1R を介した細胞内シグナルはミクログリアの生存に必須であることを示している。また, ミクログリアのほぼ消失したマウスにおいて行動異常や学習・記憶障害は認められなかった。驚いたことに PLX3397 の投与を中断して 2 週間もすると Iba1 陽性のミクログリアの数はほぼ回復した。さらに Green らは, 前述の Gomez-Nicola らとほぼ同じ研究成果を得て, *Brain* 誌の同じ巻に掲載された。即ち, 5 種の家族性遺伝子変異を含む APP を過剰発現させた 5 $\times$ FAD マ

ウスに PLX3397 を 1 ヶ月投与することでミクログリアを除去しても、海馬ならびに大脳皮質における Aβ40/Aβ42 の蓄積に変化は認められなかった。しかし脳炎症は減弱し、海馬 CA1 ニューロンの樹状突起スパインの消失ならびに嗅内皮質ニューロン死の抑制、さらに学習・記憶の改善が認められた(8)。さらに Kit キナーゼ阻害作用の無い PLX5622 の投与でも同様の結果が得られた。これらの結果より、ミクログリアにより誘引される慢性的脳炎症は 5×FAD マウスにおける老化に伴うニューロン死ならびに学習・記憶障害の原因となるが、Aβ40/Aβ42 の蓄積には関与しないことが明らかとなった。

3. 感染症仮説

アルツハイマー病がウイルス感染、特にヘルペス感染によって引き起こされるという概念は 1980 年代に提唱された(9, 10)。1991 年、Ruth F Itzhaki (マンチェスター大学) らの研究グループはアルツハイマー病と単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV1) の関係を初めて明らかにした(11)。即ち、アルツハイマー病患者の剖検脳 8 例ならびに正常者の剖検脳 6 例において HSV1 のマーカーであるチロシンキナーゼ遺伝子が検出された。高齢者の脳内に HSV1 が潜伏感染しており、ストレスや免疫系の低下により HSV1 は増殖を開始しアルツハイマー病の要因となる可能性が提示された。これを契機にアルツハイマー病と HSV1 との関係についての研究は進展し、今までに 100 以上の学術論文がある。しかし、アルツハイマー病では白血球の浸潤など急性炎症の所見がみられず、発熱、痙攣ならびに意識障害などの脳炎の典型的症状も生じないため、「感染症仮説」は広く認められるには至らなかった。

2016 年、このような状況に懸念を抱いた Itzhaki ならびに Richard Lathe (エディンバーク大学) を中心とした 33 名の国際的なアルツハイマー病研究者は、J Alzheimer's Disease 誌の論説でアルツハイマー病における感染の役割について再評価することを訴えた(12)。「感染症仮説」として次のようなプロセスを提示している。HSV1 に加え、クラミジア (*Chlamydia pneumoniae*) ならびにスピロヘータの 2 種類の細菌が脳内に潜伏感染する。ところが、老化に伴って免疫系が低下するとこれらの潜在化していた病原微生物は活性化され、産生分泌される病原因子が脳炎症を惹起することで間接的にシナプス機能障害、ニューロン死ならびにアルツハイマー病を引き起こす。アルツハイマー病の発症にはウイルスやバクテリアが関与するという仮説に基づく治療法がアルツハイマー病の進行の

遅延や治療に応用できる可能性があるとしている。さらに、真菌細胞や真菌糸がアルツハイマー病患者の脳組織で検出された(13, 14)。研究対象となったアルツハイマー病患者の年齢 (62~92 歳) を考慮し、適応免疫応答の弱いことが真菌感染症の出現の一因であることを示唆している。アルツハイマー病発症における病原微生物の役割についての基礎研究ならびに臨床試験の推進が望まれる。

Aβ の役割についても「感染症仮説」を支持する研究が報告されている。これまで「アミロイドカスケード仮説」を推進してきた Rudolph E Tanzi (マサチューセッツ総合病院&ハーバード大学) らは、Aβ が脳内に侵入した細菌や真菌を封じ込めることで脳保護的に働くことを報告した(15)。5×FAD トランスジェニックマウスならびに野生型マウスの脳内に致死量のネズミチフス菌 (*Salmonella Typhimurium*) を感染させマウスの生存期間を比較した。その結果、5×FAD トランスジェニックマウスは野生型マウスと比較して有意に長く生存した。さらに、アミロイド前駆体タンパク質遺伝子を欠損させたマウスではネズミチフス菌の脳内感染により急速に死亡した。脳の組織学的解析の結果、5×FAD トランスジェニックマウスの脳内には Aβ42 蓄積によるアミロイド・プラーク内に注入したネズミチフス細菌が閉じ込められていた。一方、野生型の脳内にアミロイド・プラークの形成は認められなかった。さらに線虫を用いた解析も行い同様の結果を得た。ネズミチフス菌やカンジダ菌 (*Candida albicans*) を感染させると Aβ42 を過剰に発現させた線虫の方が長生きをした。これらの結果より Aβ が感染に対する自然免疫としての役割を果たしている可能性が示唆される。

4. アルツハイマー病と歯周病

わが国における歯周病の患者数は 8000 万人以上と考えられるが、継続的な治療を受けている患者数は 330 万人程度と推定されている。この主な原因としては歯周病は痛みを伴わないため治療をしない、歯が抜けるのは老化現象と考えていることなどがあげられる。歯周病菌は歯肉の血管から容易に全身循環系に侵入する。このため現在までに歯周病が、糖尿病、心血管系疾患、誤嚥性肺炎などの呼吸器疾患、早産・低体重児出産、細菌性心内膜炎や敗血症などの感染症、糸球体腎炎、関節炎、掌蹠膿疱症などの危険因子になることが報告されている。さらに最近、歯周病がアルツハイマー病型認知症の増悪因子となる可能性が報告されている。

Angela R Kamer (ニューヨーク州立大学) らは歯周

病がアルツハイマー型認知症の増悪因子となることを示唆し(16), 歯周病を罹患したアルツハイマー病患者では罹患していない患者と比較して認知機能は有意に低いことを示す研究報告を行った(17). さらに, Sim Shingh Rao (セントラル・ランカーシャー大学) らは, アルツハイマー病と歯周病との関連を調べるため, 死後2時間以内の剖検脳において主要な歯周病原菌である *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* あるいは *Porphyromonas gingivalis* (Pg) などの存在, ならびに細菌の構成成分を探索した(18). その結果, アルツハイマー病型認知症患者の剖検脳10例中4例がPg菌由来のリポ多糖類 (LPS) に対するモノクローナル抗体 (clones 1B5) に対して陽性反応を示した. 一方, 同年齢の非アルツハイマー型認知症患者の剖検脳10例には陽性反応を示すものはなかった. この結果は, 歯周病菌やその菌体成分が全身循環に入り, 血液脳関門を通過して脳実質内に入ることによってアルツハイマー病の病態に関与している可能性を示している. 一方, Clive Holmes (サウサンプトン大学) らは, アルツハイマー病と歯周病との関連性に関するコホート研究を行った. 具体的には, アルツハイマー病患者を歯周病罹患の有無で2グループに分け, 6ヵ月後に認知機能の比較を行った(19). その結果, 歯周病を罹患しているグループでは罹患していないグループと比較して有意な認知機能の低下が認められることが明らかとなった.

5. 全身性炎症と脳炎症

歯周病がアルツハイマー病患者の認知機能障害を増悪するメカニズムとして, (a) 歯周病菌あるいは病原因子が脳内に浸潤して脳炎症を増悪する, あるいは (b) 歯周病による全身性炎症が脳炎症を増悪する可能性が考えられる. 私たちは全身性炎症モデルとしてアジュバンド関節炎を発症させたラットを用い, 全身性炎症が脳に及ぼす影響を解析してきた. その結果, 全身性炎症レベルが高くなると髄膜が炎症性メディエーターを産生分泌し, 脳実質内のミクログリアを活性化することが分かった. 若齢ラットでは活性化ミクログリアは IL-10 などの抗炎症性メディエーターを発現するのに対し, 中年ラットでは IL-1 β など炎症性メディエーターを発現した(20). さらに, 海馬ニューロンのシナプス機能を解析したところ, アジュバンド関節炎に伴って若年ラットの海馬における長期増強現象 (LTP) は影響を受けなかったが, 中年ラットでは LTP の形成が障害された(21). 一方, アジュバンド関節炎の発症後にミクログリアの活性化を抑制する抗菌薬のミノサイクリンを慢性投与すると, アジュバンド関節

炎による中年ラットの LTP 形成障害は有意に改善された. これらの結果より, 全身性炎症に伴い髄膜が炎症性分子を産生分泌し, 脳実質内のミクログリアを活性化する. さらに, 活性化ミクログリアが産生分泌するメディエーターは年齢に依存し, 中年では活性化ミクログリアが IL-1 β など炎症性メディエーターを産生分泌し, 学習・記憶機能を障害することが示唆された.

このように, 脳内の老化したミクログリアが慢性的な脳炎症の鍵を握っていると考えられることから, 私たちは脳の老化はミクログリアの老化により促進されるという「microglia-aging 仮説」を提唱した(22, 23). ミクログリアの脳内におけるターンオーバーは比較的緩やかなためミクログリアの老化に伴いミトコンドリア DNA の酸化障害が蓄積し, 呼吸鎖複合体 I の活性が低下する. このためミトコンドリア由来の ROS 産生が増大し細胞内レドックス環境が酸性側に偏り, 酸化条件下で転写因子 NF- κ B が活性化される. NF- κ B はプロ型カテプシン B (CatB), プロ IL-1 β ならびに NLRP3 インフラマソームの発現に関与する. CatB はファゴリソーム内でプロカスパーゼ-1 の活性化を引き起こすと同時に, 老化に伴い脆弱化したリソソームから細胞質に漏出し NLRP3 インフラマソームを活性化し, IL-1 β の産生分泌に関与する(24). さらに最近, 私たちは CatB がオートファジー系により NF- κ B の慢性的な活性化に関与することを明らかにした(25). このように老化したミクログリアではミトコンドリア由来 ROS と炎症性分子産生経路がフィードバックループを形成することで, 脳炎症が慢性化すると考えられる (図1).

6. Pg 菌由来 LPS とミクログリア

Pg 菌由来 LPS は, グラム陰性の Pg 菌外膜の構成成分である. Pg 菌由来 LPS は, 歯周組織や血液中における単球/マクロファージなどの細胞を刺激し, IL-1 β ならびに TNF- α などの炎症性サイトカインの産生分泌を誘導するが, 大腸菌由来 LPS に比べると刺激能がかなり低いことが知られている. Pg 菌由来 LPS は, 歯周局所を加え全身において低レベル炎症状態をもたらす. 歯周病の全身疾患に関与する重要な因子と考えられる.

そこで次に若年ならびに中年の野生型ならびに CatB 欠損マウスを用い, 全身投与した Pg 菌由来 LPS が学習行動や脳炎症に及ぼす影響を解析した. その結果, Pg 菌由来 LPS を慢性的に腹腔内投与したところ, 中年の野生型マウスにおいてステップスルー受動回避試験により学習・記憶能力の有意な低下が認められた.

図1 ミクログリアの老化に伴うミトコンドリア由来 ROS 増大と脳炎症の慢性化メカニズム

一方、若齢マウスや中年の CatB 欠損マウスでは学習・記憶力の低下は認められなかった(26)。さらに、ミクログリアによる IL-1 β 産生ならびに海馬ニューロン内での A β 蓄積は中年の野生型マウスにおいて認められたが、中年の CatB 欠損マウスでは認められなかった。解析の結果、*Pg* 菌由来 LPS の刺激によりミクログリアから産生分泌される IL-1 β が中年マウスにおける海馬ニューロン内での A β 蓄積に関与することが分かった。これらの結果より、中年マウスでは *Pg* 菌由来 LPS の慢性的な全身投与によりミクログリアを介した CatB 依存的な脳炎症が誘引され、ニューロン内の A β 蓄積ならびに学習・記憶障害が生じることが明らかになった。

7. ジンジバインとミクログリア

Pg 菌は歯周病の発症・進行に最も影響を及ぼす病原菌であり、菌体表面および菌体外に強力なプロテアーゼを産生する。なかでもジンジバイン (gingipains) は本菌の産生する主要なプロテアーゼであり、ペプチド切断部位特異性の異なる Arg-gingipain (Rgp) と Lys-gingipain (Kgp) が存在する。両酵素は相互に協力しながら生体タンパク質の分解を引き起こし、宿主細胞に傷害を与え、歯周病に関連する種々の病態を生み出すと考えられている。ジンジバインは単量体として菌体細胞外に分泌されるだけでなく、外膜上では血球凝集素やヘモグロビン結合タンパク質、LPS、リン脂質と結合した高分子複合体としても存在する。

最近、私たちは脳内に注入した *Pg* 菌に対するミクログリアの動的挙動について遺伝子改変マウス (CX3CR1-EGFP) を用いて生体蛍光イメージング法により解析した。その結果、ミクログリアが注入された

Pg 菌に向かって突起を伸展させ取り囲むことが明らかとなった(27)。そこでさらに、脳内に浸潤した *Pg* 菌による脳炎症の誘引にジンジバインが関与している可能性について検討した。CX3CR1-EGFP マウスの脳内に *Pg* 菌を微量注入すると、EGFP で可視化されたミクログリアの注入部位への集積が認められた。*Pg* 菌の微量注入により誘引されるミクログリアの集積は Rgp 阻害薬 KYT-1 あるいは Kgp 阻害薬 KYT-36 を同時に微量注入することで有意に抑制され、KYT-1 ならびに KYT-36 の併用ではほぼ完全に抑制された。さらに、Kgp 欠損株 KDP129 の注入では野生株と比較して集積するミクログリアの数は有意に少なかった。Boyden チェンバーを用いた解析によっても *Pg* 菌による培養ミクログリアの遊走反応は Rgp ならびに Kgp を介したものであることが確認できた。さらに、Rgp ならびに Kgp はミクログリアのタンパク質分解酵素活性化受容体 (PAR2) を活性化し、phosphoinositide 3-kinase (PI3K) /Akt 経路を活性化することでミクログリアの膜ラフリングを誘引し遊走反応を引き起こすことが明らかとなった(投稿中)(図2)。また、*Pg* 菌は Rgp ならびに Kgp による PAR2 の活性化により培養ミクログリアにおける炎症性メディエーター (IL-6, TNF- α ならびに iNOS) の発現を増大した。*Pg* 菌の感染に伴うミクログリアによる炎症性メディエーターの発現は KYT-1 ならびに KYT-36 の併用でも完全には抑制できなかったことから、LPS などジンジバイン以外の病原因子の関与があると考えられる。

8. おわりに

2014 年、Jeffrey L Cummings (クリーブランド・クリニック) らは 2002 年から 2012 年の 10 年間の臨床

図2 ジンジパインによる PAR2 活性化を介したミクログリアの遊走ならびに炎症反応の誘引

試験の結果を調べ、臨床試験に進んだアルツハイマー病の新薬候補の失敗率は 99.6% という論文を発表した (28)。この間に実用化されたのは NMDA 受容体拮抗薬のメマンチンのみである。このことからアルツハイマー病の予防ならびに根本治療法の確立には「脳炎症仮説」ならびに「感染症仮説」を再評価し、これらの仮説に基づいた創薬を見直すことは極めて重要と考えられる。また、西道隆臣 (理研 BSI) らは薬剤の開発に用いられてきた従来のアルツハイマー病モデルマウスの問題点を指摘している (29)。従来のアルツハイマー病モデルマウスでは家族性遺伝子変異を含んだ APP を過剰発現させるため、過剰に産生された Aβ 以外の APP 断片は非特異的な小胞体ストレスによるニューロン死を引き起こす。このため西道らは家族性遺伝子変異を含んだ APP 遺伝子をノックインすることでアルツハイマー病の病態を反映したマウスを開発した (30)。このため創薬において APP ノックインマウスを用いた評価は不可欠と考えられる。

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) McGeer PL, et al. *Neurosci Lett*. 1987;79:195-200.
- 2) McGeer PL, et al. *Lancet*. 1990;335:107.
- 3) Weggen S, et al. *Nature*. 2001;414:212-214.
- 4) McGeer PL, et al. *Acta Neuropathol*. 2013;126:479-497.
- 5) Heneka MT, et al. *Lancet Neurol*. 2015;14:388-405.
- 6) Olmos-Alonso A, et al. *Brain*. 2016;139:891-907.
- 7) Elmore MRP, et al. *Neuron*. 2014;82:380-397.
- 8) Spangenberg EE, et al. *Brain*. 2016;139:1265-1281.
- 9) Ball MJ. *Can J Neurol Sci*. 1982;9:303-306.
- 10) Gannicliffe A, et al. *Psychol Med*. 1986;16:247-249.
- 11) Jamiesson GA, et al. *J Med Virol*. 1991;33:224-227.
- 12) Itzhaki RF, et al. *J Alzheimers Dis*. 2016;51:979-984.
- 13) Alonso R, et al. *J Alzheimers Dis*. 2014;41:301-311.
- 14) Pisa D, et al. *Sci Rep*. 2015;5:15015.
- 15) Kumar DK, et al. *Sci Transl Med*. 2016;6:340ra72.
- 16) Kamer AR, et al. *Alzheimers Dement*. 2008;4:242-250.
- 17) Kamer AR, et al. *J Alzheimers Dis*. 2012;28:613-624.
- 18) Poole S, et al. *J Alzheimers Dis*. 2013;36:665-677.
- 19) Ide M, et al. *PLoS One*. 2016;11:e0151081.
- 20) Wu Z, et al. *Neurobiol Dis*. 2008;32:543-551.
- 21) Liu X, et al. *Neuroscience*. 2012;216:133-142.
- 22) Nakanishi H, et al. *Behav Brain Res*. 2008;201:1-7.
- 23) Nakanishi H, et al. *Neuron Glia Biol*. 2011;7:17-23.
- 24) Wu Z, et al. *Neurobiol Aging*. 2013;34:2715-2725.
- 25) Ni J, et al. *J Neurosci*. 2015;35:12488-12501.
- 26) Wu Z, et al. *Brain Behav Immun*. In press. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2017.06.002>
- 27) Takayama F, et al. *Sci Rep*. 2016;6:30006.
- 28) Cummings JL, et al. *Alzheimers Res Ther*. 2014;6:37.
- 29) Nilsson P, et al. *ACS Chem Neurosci*. 2014;5:499-502.
- 30) Saito T, et al. *Nat Neurosci*. 2014;17:661-663.

著者プロフィール

武 洲 (たけ ひろ)

九州大学大学院 歯学研究院 口腔機能分子科学, OBT 研究センター, 准教授, 博士 (歯学).

吉林大学口腔医学院, 中国医科大学口腔医学院, 客員教授.

◇ 2001 年九州大学大学院歯学府博士課程修了, 2010 年より現職. ◇研究テーマ: 慢性末梢炎症のグリア・ニューロン機能への影響. ◇趣味: 読書, ヨガ.

(写真: McGeer 教授夫妻と Kinsmen Laboratory of Neurological Research にて, 2011 年)

中西 博 (なかにし ひろし)

九州大学大学院 歯学研究院 口腔機能分子科学, 教授, 博士 (薬学).