

## 抗炎症性 2 型ミクログリアの $\beta$ アミロイドクリアランス作用を誘導する アルツハイマー病治療法の開発

分子機能薬学専攻 分子機能薬学講座 細胞機能分子解析学分野 末延 道太

アルツハイマー病 (AD) は記憶障害と重度の認知低下を特徴とした加齢に伴い発症率が上昇する進行性神経変性疾患である。臨床的な特徴として、大脳皮質や海馬において細胞外 $\beta$ アミロイド ( $A\beta$ ) ペプチドの凝集したアミロイドプラークの形成がみられ、それらにより神経細胞死が引き起こされると考えられている。そのため、AD の治療戦略は  $A\beta$  沈着を減少させることが重要となっている。近年、オルタナティブ活性化ミクログリア (M2 様ミクログリア) が  $A\beta$  クリアランスを介して AD に対し保護的に働く可能性が示唆されている。実際に、著者の所属する研究室では抗炎症性サイトカインであるインターロイキン-4 (IL-4) がラット初代培養ミクログリアのサブタイプのひとつ (2 型) におけるオリゴマー状の  $A\beta_{42}$  のクリアランス活性を誘導すること、またそのメカニズムには  $A\beta$  貪食作用をもつスカベンジャー受容体 CD36 や  $A\beta$  分解酵素であるネプリライシン (NEP) とインスリン分解酵素 (IDE) の発現上昇が寄与することを報告した。しかしながら、このような  $A\beta$  クリアランスメカニズムが *in vivo* で働くかどうかは解明されていない。

そこで、著者はこれらの点を明らかにする目的で、IL-4 と IL-13 が AD モデルマウスである APP23 マウスに対し、活性化ミクログリアを介して  $A\beta$  クリアランスの誘導や、認知障害の改善を示すかどうかを調べた。次に T 細胞系において IL-4 を誘導することが知られる合成レチノイドに注目し、APP23 マウスにおいて改善効果がみられるかどうかを調べた。得られた知見を以下に要約する。

### 1. IL-4/IL-13 の脳内微量注入は若齢 APP23 マウスの脳内の $A\beta$ 蓄積を減少させ、認知障害を改善させる

本研究では、4.5 または 9 月齢の APP23 または同腹仔の野生型 (WT) マウスの片脳の大脳皮質内に IL-4 と IL-13 の混合液または生理食塩水を微量注入した。その後、モリス水迷路試験 (MWM) で空間認知能力を、免疫組織染色や ELISA で脳内の  $A\beta$  蓄積量を調べた。その結果、4.5 月齢 APP23 マウスへのサイトカインの注入は有意に記憶障害を改善したが、9 月齢では改善されなかった。この時、両月齢でサイトカイン注入側の大脳皮質の  $A\beta$  蓄積量は減少した。また、9 月齢の WT マウスにサイトカインを注入すると、プローブ試験における記憶障害が改善された。4.5 月齢の APP23 マウスの免疫組織染色により、サイトカイン注入

2日後においてミクログリア数の増加がみられた。さらに、活性化ミクログリアの CD36 の発現の誘導と、主にニューロンでの NEP の発現上昇が観察された。これはサイトカインが細胞内と細胞外の A $\beta$ ペプチドをクリアランスすることで記憶低下を改善することを示唆する。また、二重染色により、活性化ミクログリアのほとんどが M2 (2型)マーカーと共局在した。したがって、IL-4/IL-13 で誘導される A $\beta$ クリアランスは、病態発症早期の AD の予防や治療に対する有力な戦略になりうると考えられる。

## 2. RAR $\alpha$ , $\beta$ アゴニスト Am80 と RXR アゴニスト HX630 の併用投与は老齢 APP23 マウスの脳内不溶性 A $\beta$ ペプチドを減少させ、認知障害を改善させる

著者は合成レチノイドであるレチノイン酸受容体 (RAR) $\alpha$ ,  $\beta$ アゴニスト Am80 とレチノイド X 受容体 (RXR)アゴニスト HX630 の経口投与が、APP23 マウスに対し改善効果を示すかどうかを調べた。Am80 (0.5 mg/kg/d)または HX630 (5.0 mg/kg/d)またはその併用を 8.5 月齢の APP23 マウスへ 17 日間経口投与した。MWM で空間認知能力を調べたところ、Am80/HX630 併用投与は 8.5 月齢の APP23 マウスの記憶低下を改善した。この作用は単独投与群では観察されなかった。さらに、Am80/HX630 併用投与群では脳内の不溶性 A $\beta$ <sub>40</sub>, A $\beta$ <sub>42</sub> レベルを減少させた。この作用は単独投与群では観察されなかった。APP23 マウスの Am80/HX630 併用投与群では、海馬における IL-4 レベルと MWM の行動結果において正の相関がみられた。これは vehicle 投与群や単独投与群では観察されなかった。また、より高用量の Am80 (3.0 mg/kg/d)を投与したところ、8.5 月齢の APP23 マウスの記憶低下は改善されず、脳内の A $\beta$ <sub>40</sub>, A $\beta$ <sub>42</sub> レベルの減少も見られなかった。これらの結果は、8.5 月齢 APP23 マウスにおける記憶障害の効率的な改善には RAR $\alpha$ ,  $\beta$  と RXR の同時活性化が必要であることを示唆する。これらの知見はレチノイドによる AD 治療戦略に新たな手掛かりを与えるものである。

本研究の成果より、IL-4/IL-13 で誘導される抗炎症性 2 型ミクログリアによる A $\beta$ クリアランスや合成レチノイドで誘導される A $\beta$ クリアランスは、AD の予防や治療に対する新たな戦略になりうるものとする。