

ミクログリアの細胞内代謝変化から遺伝性白質脳症の病態を解明する

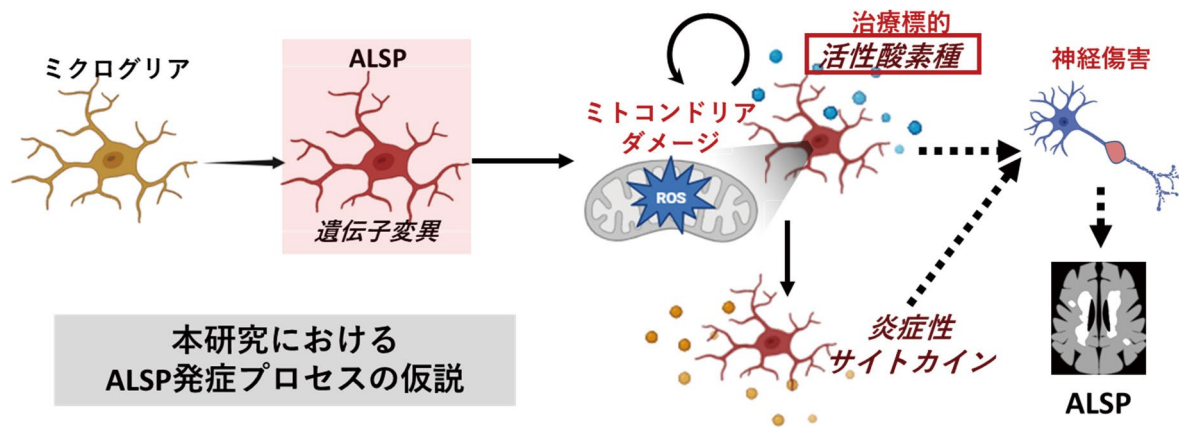
京都大学高等研究院ヒト生物学高等研究拠点・特任研究員
濱谷 美緒



本研究の対象であります軸索スフェロイド及び色素性グリアを伴う成人発症白質脳症（ALSP、別名：神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症HDLS）は、発達発育は正常にもかかわらず、青年期から壮年期に神経症状を呈する遺伝性脳症です。発症後は急激に症状が進行し、数年で寝たきりになるため、その社会や家族への影響は計り知れないものがあります。本疾患は、脳内の主要な免疫細胞であるミクログリアに発現する遺伝子の変異により、ミクログリアの機能が異常になることが原因とされていますが、現在も病態が未解明で、確立された治療法がありません。本研究では、患者さん由来のiPS細胞を用いて、ミクログリアの細胞内代謝異常という新しい切り口から本疾患の病態解明を目指しています。ご支援に感謝申し上げ、現時点での進捗状況をご報告申し上げます。

私たちは、ALSP患者さんのiPS細胞から作成したミクログリア様細胞では、細胞内代謝の変化が生じていることに注目してきました。現時点で、患者ミクログリア様細胞では早期細胞老化を示唆する代謝変化が生じ、これらが神経細胞障害性の因子を産生していることを明らかにしました。具体的には、患者ミクログリア様細胞では、細胞内の代謝をつかさどるミトコンドリアにダメージが蓄積し、ミトコンドリアからの活性酸素種の産生増加による酸化ストレスの増大が細胞の早期老化を招いていました。老化ミクログリアでは、さらにミトコンドリアが傷害され活性酸素種を産生するという悪循環が生じます。また活性酸素種は細胞外に漏出し周囲の神経細胞を傷害すると考えられ、実際に私たちは患者ミクログリア様細胞と神経細胞を一緒に培養することで神経細胞に細胞死が生じることを観察しました。さらに、老化ミクログリアは、感染症などの際にサイトカインと呼ばれる液性因子を大量に産生することで脳内に過剰な炎症をもたらし、神経を傷害することが知られています。患者ミクログリア様細胞でも同様の傾向がみられ、後天的な感染症や老化などの刺激が神経傷害をもたらしことが、本疾患の特徴である成人発症（通常は遺伝性疾患は幼少期に発症しますが、本疾患は20-40代での発症が多いとされます）の一因であることが示唆されました。

興味深いことに、患者ミクログリア様細胞と神経細胞を共培養する際に、活性酸素種をブロックする代表的な抗酸化物質であるグルタチオンを添加すると、神経傷害が軽減し、ミクログリアの生存率も上昇することを発見しました。このことは、本疾患に対して抗酸化療法が有力な治療選択肢となることを示唆し、既存の抗酸化薬のDrug-repositioningを含めた新規治療戦略に向けた貴重な第一歩と言えます。さらにアルツハイマー病などほかの神経疾患においても、ミクログリアの細胞老化の関与が知られ、他疾患への応用の可能性もあります。



あらためてご支援に深く感謝申し上げ、ALSPの病態解明、さらにiPS細胞を用いた創薬等、他疾患を含めた治療法開発に寄与できますよう、精進してまいります。