
A β 沈着とミクログリア

A β and microglia

東京都精神医学総合研究所
老年期精神疾患研究部門／部門長

秋山 治彦*

はじめに

アミロイド β 蛋白質 (A β) 沈着は、アルツハイマー病 (AD) の病理プロセスにおいて鍵となる病変である。家族性ADの原因遺伝子はいくつもあるが、複数の異なる遺伝子異常がいずれも A β 沈着を増加させる方向に働き、AD を発症させることが知られている。AD のもうひとつの主要病理所見であるtauの異常蓄積・神経原線維変化の形成は、A β 沈着によって促進される。しかし、これまでのところ、患者の大多数を占める非家族性ADではA β 沈着を促進する要因は明らかになっていない。

A β 産生はADの有無や年齢にかかわらず生じているが、正常脳ではA β は適切に除去されて、脳に蓄積することはない。またADにおいて、重症度、経過年数、脳萎縮や神経細胞消失の程度とA β 沈着の量との相関は必ずしも明瞭ではない。AD脳においてもA β の産生・沈着と除去は並行して生じており、剖検時に病理組織学的に観察されるA β 沈着は、その時点におけるA β の産生・沈着と除去のバランスを反映したものと推測される。

A β の除去経路

産生されたA β が脳から取り除かれる経路は多数あり、どの経路がどのような割合で働いているかはA β の存在様式や脳の部位によって異なると思われる¹⁾。図1はA β が細胞外に分泌された後、脳から除去される経路を示している。まだ推測の部

分が多く、A β 除去において各々の経路がしめる割合なども不明である。点線から上が正常脳におけるA β 除去機構を、下がAD脳で細胞外A β 沈着を伴う場合に働く除去機構である。A β 前駆蛋白質 (APP) は神経細胞もグリア細胞も産生しているが、代謝過程でA β が切り出されるAPPアイソフォームは主として神経細胞に由来する。また、神経細胞膜にはA β 結合蛋白質が発現しているので、神経細胞による分泌A β の再取り込み (図1-①) が生じている可能性がある。SaïdoらによってA β 分解酵素である事が見出されたネプリライシン (図1-②) は、脳では一部の神経細胞・神経突起の細胞膜に局在しており、解剖学的にA β 沈着が生じにくい部位に多く分布する傾向が見られる。

グリア細胞によるA β 取り込み

A β がまだ可溶性である段階で、アストロサイトおよびミクログリアによる (おそらく受容体を介した) A β の取り込みが生じる (図1-③)。培養細胞を用いた実験では、取り込みの速さが細胞内での分解よりも速いため、培養液中のA β 濃度が上昇して取り込みが分解の能力を超えると、顆粒状の細胞内A β 蓄積として観察されるようになる。AD剖検脳でも、しばしば細胞内に顆粒状のA β 蓄積を伴うミクログリアやアストロサイトが出現する。症例により、また部位により出現頻度は様々であり、周囲のA β 沈着の量との関係は明瞭ではない²⁾。A β 蓄積を伴うグリア細胞の出現

* Haruhiko Akiyama: Head, Department of Psychogeriatrics, Tokyo Institute of Psychiatry

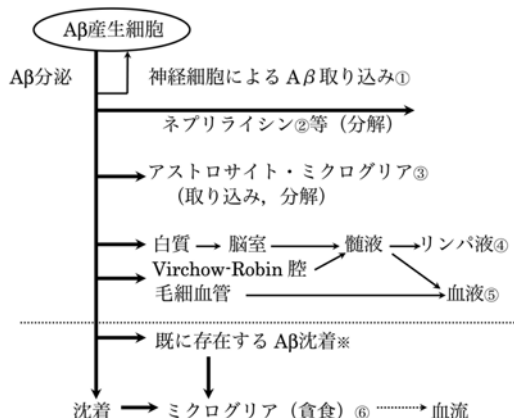


図1 現時点で想定されているAβの除去経路.

点線からは生理的に生じているが、下は老化やADの場合にのみ生じる。

※先行Aβ沈着が存在する場合、新たに分泌された可溶性Aβは選択的に既存のAβ凝集塊・アミロイド線維の上に沈着する傾向がある。これはAβの除去経路とは言えないが、細胞外の可溶性Aβ濃度（したがって他のAβ除去経路）に影響を与える可能性があるため、ここに含めた。

は、剖検の時点における細胞外可溶性Aβの濃度や、Aβ結合蛋白質の影響を受けられる。細胞内にAβ蓄積を伴うミクログリアには静止型の形態・表現型をもつものが多く認められ、このタイプのAβ取り込みはそれ自体ではミクログリアの活性化を引き起こさないと考えられる³⁾。

血液へのAβ排出

血液中へのAβの排出には、血管周囲腔から髄液、リンパ液を経由する経路(図1-④)と、血液脳関門輸送を介した排出(図1-⑤)の二通りが考えられる。このとき、Aβが分泌された後、ある程度の距離を移動する必要がある。これらの経路を介して除去されるAβは、比較的溶解性であるAβ₁₋₄₀の割合が大きいことが推測される。また、この経路の何らかの機能不全あるいは過剰負荷は、アミロイドアンギオパチー形成と関連する可能性がある。小動脈や軟膜血管へのAβ蓄積においてAβ₁₋₄₀の割合が高いのは、このようにAβがニューロピルを移動する必要があることによると思われる。一方、毛細血管へのAβ蓄積では移動距離が短くてもいいので、主としてAβ₁₋₄₂が沈着したアミロイドアンギオパチーがしばしば認められる⁴⁾。

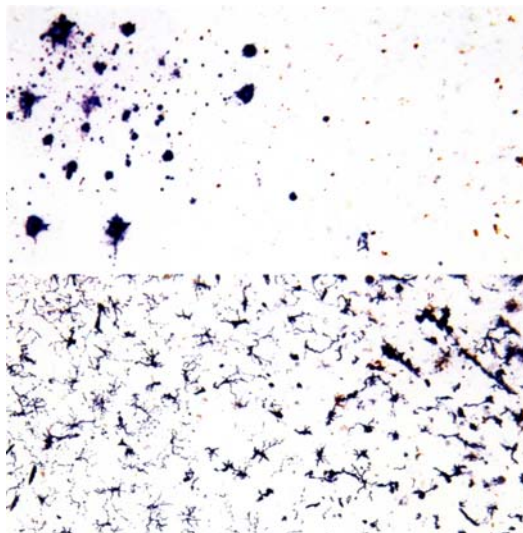


図2 不完全虚血に伴うミクログリア活性化によりAβ沈着が除去された部位

AD 大脳皮質に認められた小さな出血性梗塞周囲のischemic penumbra. 図の上はAβ染色、下は補体受容体CR3によるミクログリア染色。ミクログリアが活性化している視野右半分ではAβ沈着がほとんど認められないが、ニューロピルは保たれている。

ミクログリアによるAβの貪食除去

不溶性となり細胞外に沈着したAβの除去には、ミクログリアが関わっている(図1-⑥)。Aβ沈着、とりわけ老人斑を形成する密なAβ沈着は、補体活性化によるオプソニン化を受けている。ミクログリアが発現する補体受容体、IgG受容体はオプソニンを介した貪食に関わっており、オプソニン化されたAβ沈着の貪食はミクログリアの活性化とそれに伴う炎症反応を引き起こすと考えられる。

Aβがミクログリアに取り込まれると細胞内で処理されN末端側のフラグメントが失われる。この変化を免疫組織化学的に検出すると、老人斑に沈着しているAβの一部はミクログリアに取り込まれた状態であることがわかる。老人斑では持続的に新たなAβの沈着が生じており、その一方でミクログリアによるAβ除去プロセスが並行して進んでいるわけで、両者のバランスが老人斑におけるAβ沈着の量を左右すると考えるべきである。何らかの要因によるミクログリアの活性化は貪食能を亢進させ、このバランスに変化を生じさせる。

従来, ADに脳梗塞を合併した症例の梗塞壊死巣において, 高度に活性化したミクログリアや浸潤マクロファージがA β 沈着を貪食除去している像を病理学的に観察できることが知られていた⁵⁾. 我々は最近, ニューロピルが保たれ, 神経細胞も虚血性変化を示しながらも残存している不完全な脳虚血病変の中に, 周囲のA β 沈着の分布から考えて, もともと存在していたA β 沈着が消失したと判断される部位(図2)を見出した⁶⁾. このような所見は, ミクログリアの貪食によるA β 沈着消失に, 壊死病巣で生じるほどの高度のミクログリア活性化が必ずしも必要ではないことを示している.

おわりに

AD脳におけるA β 沈着は, 産生と除去のバランスにより増減する. ミクログリアは, 凝集・不溶化して繊維を形成したA β であつても, ニューロピルの破壊を伴うことなく取り除くことが可能である. ミクログリアによるA β 除去を促進し, 同時に, 通常はそれに伴って生じる炎症反応を抑制するための研究を積み重ねることで, ADの治療法開発が進むことが期待される.

文献

- 1) Akiyama, H. , Arai T, Kondo H, et al. : Cell mediators of inflammation in the Alzheimer disease brain. *Alzheim Dis Assoc Dis* 14 Suppl 1: S47-S53, 2000
- 2) Akiyama, H. , Schwab C, Kondo H, et al. : Granules in glial cells of patients with

Alzheimer's disease are immunopositive for C-terminal sequences of β -amyloid protein.

Neurosci Lett 206 : 169-172, 1996

- 3) Akiyama H, Mori M, Saido T, et al. : Occurrence of the diffuse amyloid β -protein(A β) deposits with numerous A β -containing glial cells in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Glia* 25: 324-331, 1999
- 4) Akiyama H, Mori H, Sahara N, et al. : Variable deposition of amyloid β -protein(A β) with the carboxy-terminus that ends at a residue valine40(A β 40) in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease - A double-labeling immunohistochemical study with antibodies specific for A β 40 and A β that ends at residues alanine42/threonine43(A β 42). *Neurochem Res* 22: 1499-1506, 1997
- 5) Akiyama H, Kondo H, Mori H, et al. : The amino-terminally truncated forms of amyloid b-protein in brain macrophages in the ischemic lesions of Alzheimer's disease patients. *Neurosci Lett* 219: 115-118, 1996
- 6) Akiyama, H. , McGeer, P. L. : Specificity of mechanisms for plaque removal after A β immunotherapy for Alzheimer disease. *Nature Med* 10: 117-118, 2004

この論文は、平成16年7月3日(土) 第15回近畿老年期痴呆研究会で発表された内容です。