九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

ミクログリアによる神経細胞傷害：その機序と対処法について

錫村, 明生
名古屋大学環境医学研究所 神経免疫

https://doi.org/10.15017/15514

出版情報：福岡醫學雜誌. 100 (7), pp.243-247, 2009-07-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

総　　説

ミクログリアによる神経細胞傷害：その機序と対処法について

名古屋大学環境医学研究所 神経免疫

錫　村　明　生

はじめに

ミクログリアは中枢神経系の構成細胞であるグリア細胞のひとつであり，古くからその存在が知られていたが，細胞起源はもとより，機能についても永く不明であった．われわれは1980年代半ばにミクログリアの分離培養法を確立した[1)]．その後急速に脳内の炎症細胞，免疫細胞としての機能が解明され，その生理，病態における役割が明らかになってきている．

炎症性神経疾患のみならず虚血性疾患，変性疾患においても変性に陥った神経細胞の周囲に活性化されたミクログリアの存在が確認されている．これらの細胞は，変性神経細胞からのシグナルにより活性化され，神経保護作用を担っている可能性が考えられるが，変性神経細胞を貪食・処理する役割や，反対に直接エフェクターとして神経細胞を傷害している可能性も考えられている．パーキンソン病やアルツハイマー病などの変性疾患で変性神経細胞の周囲には腫瘍壊死因子（TNFα），インターロイキン（IL）-1βやインターフェロン（IFN）γ陽性のミクログリアが認められており，ミクログリア由来の炎症性サイトカインが神経変性の本態に関与している可能性が示唆されている．このようなグリア細胞の反応を瘢痕形成としてのグリオーシスとして捉えるのではなく，活発な慢性炎症，Neuroinflammationとして捉える見方が，最近一般化している．多発性硬化症（MS）においても慢性期のほとんど細胞浸潤の見られない部位でも軸索変性が進んでいる所見が明らかにされており，反応性グリア細胞が神経変性に関与し，これがMSの予後を不良にしているとの説も最近注目されている．

本稿では，ミクログリアの神経傷害機序について，最近のわれわれの研究の成果を中心に解説する．

ミクログリアによる神経細胞傷害

免疫学的特権部位である脳の唯一の防御機構，自然免疫の代表的な担い手であるミクログリアは傷害性にも保護的にも働く作用を有し，諸刃の剣にたとえられている．実際に活性化ミクログリアが神経傷害性に働くか否かをin vitroの神経細胞とミクログリアの共培養系でみると，ミクログリアの刺激因子を添加することにより周囲の神経細胞は細胞死に陥る[1)]．ミクログリアと神経細胞をミリポア膜で分離して培養し，直接の接触なしにミクログリアを活性化しても神経細胞死が誘導できることから，活性化したミクログリア由来の液性因子は神経傷害性に働いていると考えられる．これら液性因子として，上記炎症性サイトカイン以外に，一酸化窒素（NO）やフリーラディカル，興奮性アミノ酸などがあげられている（表1）．

また，海馬のスライス培養をリポ多糖（LPS）とIFNγで刺激することにより，海馬の長期増強（LTP）が抑制される．これは，培養中のグリア細胞が活性化されサイトカインをはじめとする液性の因子を産生し，神経細胞の機能障害，特にシナプスの可塑性を障害することによると考えられる．この実験系に炎症性サイトカインやNOの産生阻害薬を添加すると，LTPの抑制は解除される[2)]．これらの結果はグリア細

Akio Suzumura, M.D.
Department of Neuroimmunology, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University
Neurotoxicity by Microglia : The Mechanisms and Potential Therapeutic Strategy

表１　活性化ミクログリア由来の液性因子

１）神経傷害因子
inflammatory cytokines　IL-1β，TNF-α
nitric oxide（NO）
radicals　superoxide anion，hydroxy radical
nucleotide
excitatory amino acid
eucosanoid
２）神経保護因子
neurotrophins　NGF，BDNF，NT-3，NT-4/5
TGFβ family　TGFβ，GDNF
IL-6 family　IL-6，LIF，CNTF

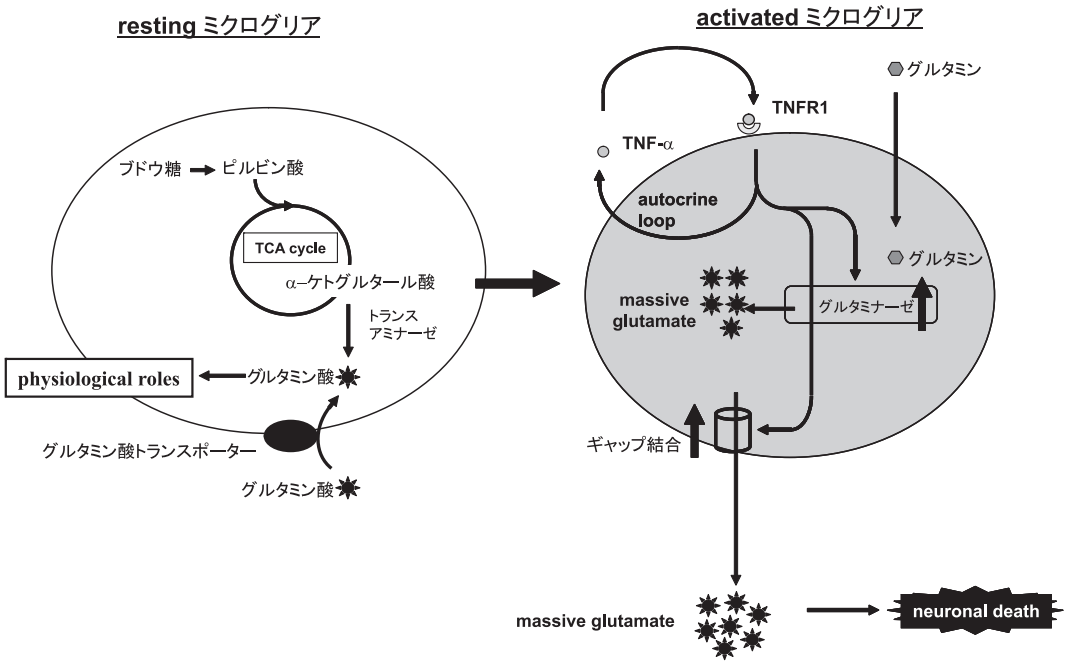
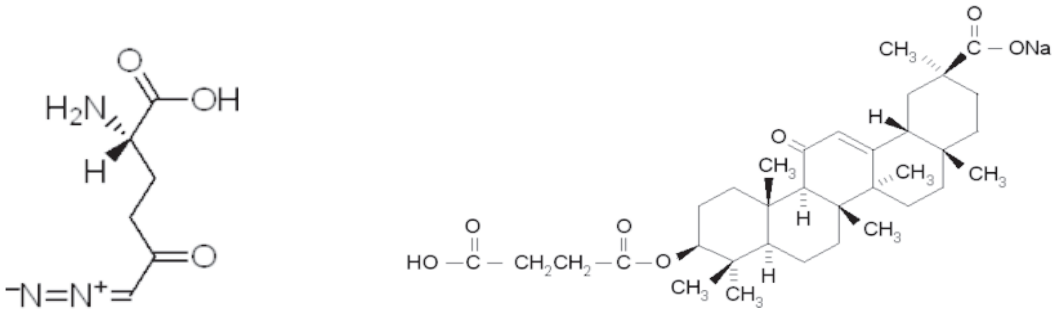


図１　活性化ミクログリアでは生理的なグルタミン酸産生放出機序と異なり，グルタミナーゼによりグルタミンが産生され，ギャップ結合から放出される．



6-Diazo-5-oxo-L-norleucine
（グルタミナーゼ阻害薬）

Carbenoxolone
（ギャップ結合阻害薬）

図２　リード化合物としてのグルタミナーゼ阻害薬とギャップ結合阻害薬

胞由来のサイトカインや他の液性因子がアルツハイマー病などで見られる空間認知機能の障害を引き起こす可能性を示している．

1）グルタミン酸による神経傷害

我々は，ミクログリア由来の神経傷害因子の作用を検討し，グルタミン酸が神経傷害に最も重要なことを突き止めた[3]．TNFα は単独では神経細胞死を誘導しないが，ミクログリアに作用しグルタミン酸を産生させ，間接的に強い神経細胞傷害を引き起こす．さらに，活性化ミクログリアによるグルタミン酸産生，放出機序は生理的なものとは異なり非常に特異であることも発見した[4]．すなわち，生理的にはグルタミン酸はトランスアミナーゼの作用により産生され，グルタミン酸トランスポーターを介して放出あるいは取り込まれるのに対し，活性化ミクログリアでは細胞外のグルタミンを基質としてグルタミナーゼによって産生され，ギャップ結合から放出される．実際に活性化ミクログリアではグルタミナーゼもギャップ結合も増加している．したがって，グルタミナーゼ阻害，あるいはギャップ結合阻害により，生理的なグルタミン酸産生系に影響を及ぼさず（副作用を誘導することなく）病的な活性化ミクログリア由来のグルタミン酸産生，放出のみを阻害することが可能である（図１）．グルタミナーゼ阻害薬，ギャップ結合阻害薬ともに，リード化合物としての低分子化合物がすでに知られている（図２）．この両阻害薬とも，砂ねずみの脳虚血モデルにおいて，海馬の神経細胞の遅延型神経細胞死を用量依存性に抑制することも確かめられている[5]．これらの阻害剤そのもの，あるいはこれらから合成されたアナログ化合物は，脳虚血後の神経変性あるいは神経変性疾患の治療薬の候補となり得ると考えられる．現在多くのアナログ化合物から有用な薬剤をスクリーニングし，神経変性疾患のモデル動物で効果を確認中である．

2）サイトカインによる神経傷害

ミクログリア由来のサイトカインの中では，TNFα の神経細胞傷害や髄鞘障害が報告されているが，TNFα による直接作用はさほど強くない．しかしながら，TNFα は強力にミクログリア自身のグルタミン酸産生を誘導し，間接的に強い神経細胞傷害を引き起こす．TNFα はさらに自身の TNF 受容体に結合し，TNFα 産生を誘導する autocrine loop が存在し[6]，慢性的に活性化され，長期にグルタミン酸を産生し続ける（図１参照）．慢性的神経傷害の機序の一端を担っている可能性が想定される．

そのほかミクログリア由来のサイトカインで神経傷害作用を有するのは IFNγ である．IFNγ は T 細胞をはじめとする免疫細胞が特異的に産生するサイトカインとされてきたが，マクロファージやミクログリアも産生することが明らかになっている[7]．IFNγ も単独では軸索輸送の障害によるビーズ状変性のみを誘導するが，神経細胞死までは誘導しなかった．しかしながらグルタミン酸 AMPA 受容体作働薬と協調的に神経細胞死を誘導する．この機序として，われわれは IFNγ 受容体が AMPA 受容体 GluR1 と複合体を形成していることを突き止めた（図３）[8]．IFNγ は神経細胞の IFNγ 受容体に結合すると，複合体を形成している GluR1 からの Ca の流入を引き起こし，グルタミン酸―NMDA 受容体の刺激と同様に神経細胞の傷害を引き起こす（図４）．

3）その他の機序による神経傷害

アルツハイマー病ではアミロイドβは直接神経細胞を傷害する作用のほか，ミクログリアを活性化し，ATP やサイトカイン産生を促進し，血液脳関門（BBB）や神経細胞自体を傷害するという仮説も提唱されている[9]．TNFα をはじめとする炎症性サイトカインは BBB を構成する血管内皮細胞の tight-junction 関連蛋白を低下させ，BBB の機能を障害し，二次的に神経細胞傷害を引き起こす[10]．

Nurr1 はドパミンニューロンの発生，維持に重要な働きをする核内受容体で，その変異は一部の家族性パーキンソン病と関連している．最近，この Nurr1 がミクログリアとアストロサイトの NFκB に結合し，その機能を抑制することが示された．その結果，これらのグリア細胞の炎症性サイトカインやラジカル産生を抑制する．すなわち，Nurr1 が通常ではグリア細胞の炎症性因子の産生を抑制しており，この機能異

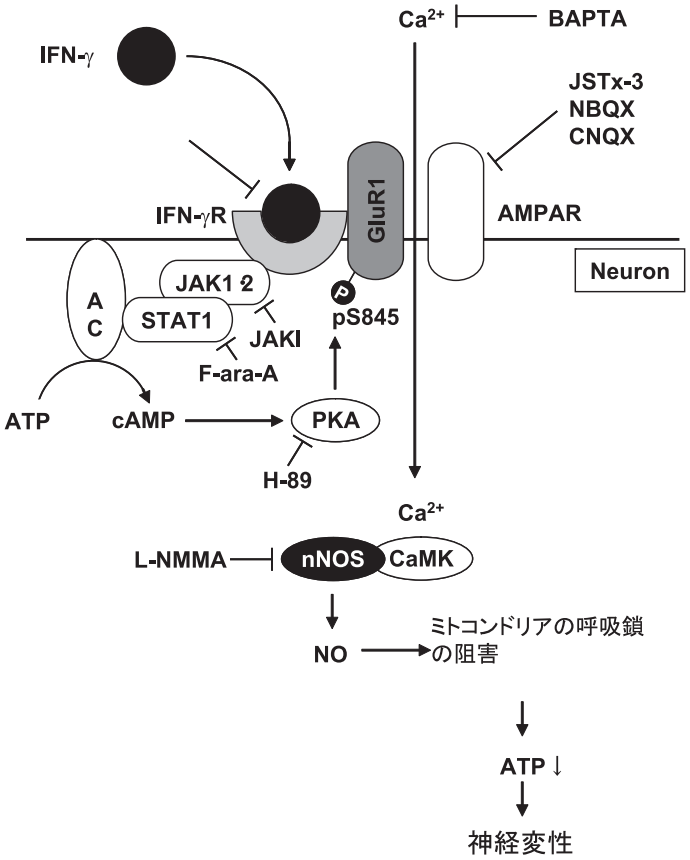


図3 INFγ 受容体と AMPA 受容体 GluR1 との複合体形成
神経細胞上では INFγ 受容体が AMPA 受容体 GluR1 と複合体を形成し，INFγ 受容体からのシグナルは AMPA 受容体 GluR1 をも活性化する．

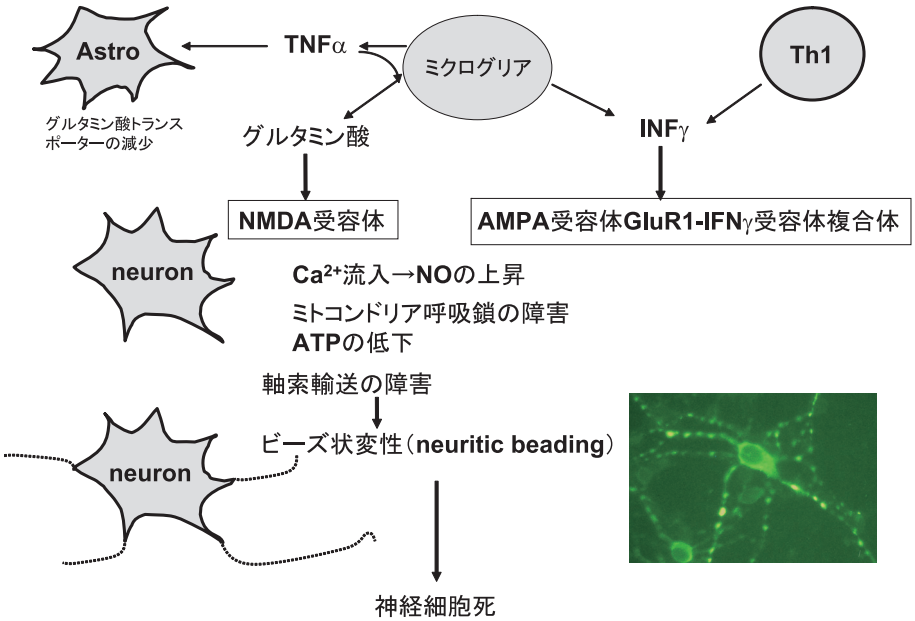


図4 ミクログリア由来のサイトカインによる神経傷害
ミクログリア由来のサイトカインはいずれも単独では神経細胞死を誘導しないが，TNFα はグルタミン酸産生を介して，また，INFγ は AMPA 受容体 GluR1 との複合体を介して神経細胞毒性を発揮する．

常によって，神経炎症が惹起され神経変性が引き起こされる可能性が示された[11]．

おわりに

ミクログリアは脳内唯一の免疫系，自然免疫の担い手であり，本来は個体を保護するように働く．しかしながら，病態下では神経細胞傷害のエフェクターとしての機能も明らかになっている．この細胞の機能解明は病態解明，あるいは新規治療法開発にも寄与すると考えられる．

参 考 文 献

1) Suzumura A, Mezitis S.G.E, Gonatas N and Silberberg D.H : MHC antigen expression on bulk isolated macrophage-microglia from newborn mouse brain : induction of Ia antigen expression by gamma-interferon. J. Neuroimmunol. 15 : 263-278, 1987.
2) Mizuno T, Kurotani T, Komatsu Y, Kawanokuchi J, Kato H, Mitsuma N and Suzumura A : Neuroprotective role of phosphodiesterase inhibitor ibudilast on neuronal cell death induced by activated microglia. Neuropharmacol., 46 : 404-411, 2004.
3) Takeuchi H, Mizuno T, Zhang G, Wang J, Kawanokuchi J, Kuno R and Suzumura A : Neuritic beading induced by activated microglia is an early feature of neuronal dysfunction toward neuronal death by inhibition of mitochondrial respiration and axonal transport. J. Biol. Chem. 280 : 10444-10454, 2005.
4) Takeuchi H, Jin S, Wang J, Zhang G, Kawanokuchi J, Kuno R, Sonobe Y, Mizuno T and Suzumura A : Tumor necrosis factor-? induces neurotoxicity via glutamate release from hemichannels of activated microglia in an autocrine manner. J. Biol. Chem. 281 : 21362-21368, 2006.
5) Takeuchi H, Jin S, Suzuki H, Doi Y, Liang J, Kawanokuchi J, Mizuno T, Sawada M and Suzumura A : Blockade of microglial glutamate release protects against ischemic brain injury. Exp Neurol. 214 : 144-146, 2008.
6) Kuno R, Yoshida Y, Nitta A, Nabeshima T, Wnag J, Kawanokuchi J, Takeuchi H, Mizuno T and Suzumura A : The role of TNF and its receptors in neurotrophic factor production by astrocytes. Brain Res. 20 ; 1116 (1) : 12-18, 2006.
7) Kawanokuchi J, Mizuno T, Takeuchi H, Kato H, Wang J, Mitsuma N and Suzumura A : Production of interferon-? by microglia. Multiple Scler. 12 (5) : 558-564, 2006.
8) Mizuno T, Zhang G, Takeuchi H, Kawanokuchi J, Wang J, Sonobe Y, Jin S, Takada N, Komatsu Y and Suzumura A : Interferon-gamma directly induces neurotoxicity through a neuron specific, calcium-permeable complex of IFN-gamma receptor and AMPA GluR1 receptor. FASEB J. 22 (6) : 1797-1806, 2008.
9) Sanz JM, Chiozzi P, Ferrari D, Colaianna M, Idzko M, Falzoni S, Fellin R, Trabace L and Di Virgilio F : Activation of microglia by amyloid {beta} requires P2X7 receptor expression. J Immunol. 182 (7) : 4378-4385, 2009.
10) Miller F, Fenart L, Landry V, Coisne C, Cecchelli R, Dehouck MP, Buée-Scherrer V, The MAP kinase pathway mediates transcytosis induced by TNF-alpha in an in vitro blood-brain barrier model. Eur J Neurosci. 22 (4) : 835-844, 2005.
11) Saijo K, Winner B, Carson CT, Collier JG, Boyer L, Rosenfeld MG, Gage FH, Glass CK, A Nurr1/CoREST pathway in microglia and astrocytes protects dopaminergic neurons from inflammation-induced death. Cell 137 : 47-59, 2009.

プロフィール

錫村　明生（すずむら　あきお）

名古屋大学教授（環境医学研究所神経免疫学）．医博．

◆略歴：1949 年名古屋市に生れる．75 年岐阜大学医学部卒業．名古屋大学医学部第一内科，ペンシルバニア大神経内科（博士研究員），藤田保健衛生大神経内科講師，奈良医大神経内科助教授を経て，2001 年より現職．

◆研究テーマと抱負：神経系細胞，特にグリア細胞の免疫能に関する研究．免疫性神経疾患の病態解明と治療法開発を目指している．最近は神経変性におけるグリア細胞の役割の解明を通して，新たな治療法開発を目指している．

◆趣味：ゴルフ，水泳，研究