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

マクロファージとミクログリア : この似て非なる細胞

山﨑, 亮
九州大学大学院医学研究院神経内科学分野

https://doi.org/10.15017/1958359

出版情報：福岡醫學雜誌. 109 (2), pp.36-44, 2018-06-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

福岡医誌　109（2）：36―44，2018

総　　説

マクロファージとミクログリア：この似て非なる細胞

九州大学大学院医学研究院脳神経病研究施設神経内科学

山　﨑　　亮

はじめに

ロシアの微生物学者イリヤ・メチニコフは，それまで免疫反応の主体を担うとされた液性免疫とは対照的に，体外から侵入した異物を取り込み消化してしまう細胞の存在を提唱し，「マクロファージ」と命名したとされる．その後，1908 年にマクロファージ研究に対しノーベル生理学・医学賞を受賞した[1)]．マクロファージは貪食「ファゴサイトーシス」を行う細胞で，病原体や異物のクリアランスを担っている．一方ミクログリアは 1920 年代にスペインのピオ・デル・リオ-ホルテガにより発見された中枢神経系のマクロファージである[2)]．マクロファージとミクログリアは，ともに貪食作用をもち，細胞表面マーカーも共通のものが多いことから，2000 年代初頭まではほとんど同じ細胞であると考えられていたが，近年の遺伝子工学を用いた免疫組織学的解析手法の発展により，発生原基こそ共通しているが全くと言っていいほど異なる作用を持つことが明らかになりつつある．本稿ではマクロファージとミクログリアの由来，定常状態，疾患状態におけるそれぞれの機能を，各々の細胞機能の違いに焦点を当てつつ当科の研究結果とともに紹介する．

1. マクロファージとミクログリアの由来

発生段階の造血は，原条（primitive streak）からはじまり，胚外卵黄嚢（extra-embryonic yolk sac）と大動脈-中腎-生殖原器（aorta-gonad-mesonephros, AGM）領域および胎盤の胎児血管（umbilical vessels and fetal vasculature in the placenta）を経て，出生直前まで胎児肝（fetal liver）で行われる．マウスにおける造血は，胎生 7 日から卵黄嚢で開始される．この時点で，赤血球とマクロファージ前駆細胞の造血（一次造血）が始まる．これらの卵黄嚢由来原始マクロファージは，胎児肝での造血が開始される以前に，原始血管が発達する胎生 8.5 日から 10 日に胚本体に流入し，胎児マクロファージとなる．これらの細胞は高い分裂能を有し，それぞれが遊走した組織内で活発に増殖する．この時点では組織選択性はなく，中枢神経原器から全身に分布する（図 1）[3)]．胎生 8.5 日以降は胚本体の内蔵葉（para-aortic splanchnopleura）や AGM 領域で，二次造血が開始される．ヒトでは胎生 19 日から原始造血が開始され，胎生 4～5 週には胎児肝における二次造血が始まるとされる[4)]．樹状細胞はすべてこの二次造血によって HSC から分化すると考えられている．

マクロファージには卵黄嚢由来マクロファージと骨髄造血幹細胞由来マクロファージの 2 種類が存在する．近年の研究で，二次造血に必要な転写因子 myeloblastosis oncogene（Myb）の活性化は，卵黄嚢由来マクロファージの増殖には不要であることが明らかとなり，卵黄嚢由来マクロファージと造血幹細胞由来マクロファージとは区別されることが裏付けられた[5)]．胎生期から出生直後は，すべての組織常在マクロファージは卵黄嚢および胎児肝由来であるが，骨髄で二次造血が開始されると一部は造血幹細胞由来のマクロファージに徐々に置換される．血液脳関門（blood-brain barrier）により末梢循環からほぼ隔離され

Corresponding author : Ryo Yamasaki
Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, 812-8582, Japan
Tel : + 81-92-642-5340　Fax : + 81-92-642-5352
E-mail : ryoya@neuro.med.kyushu-u.ac.jp

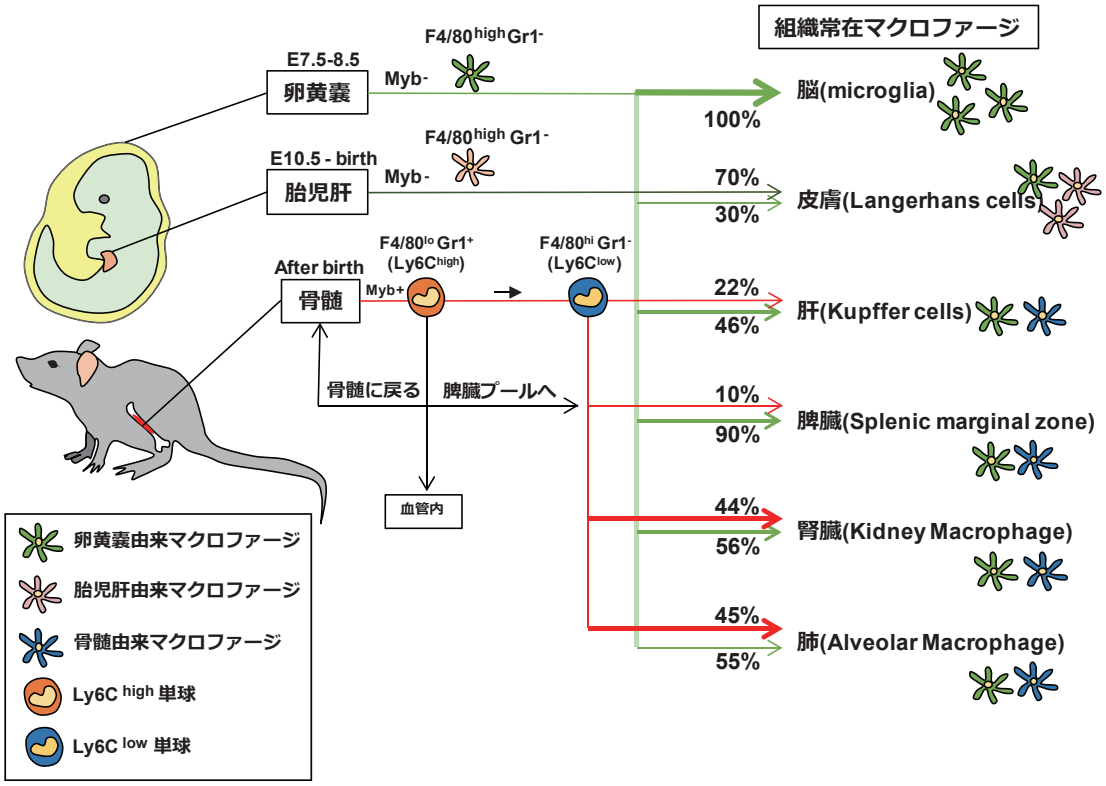

図 1　マクロファージの由来.

胎生 7.5 日（E7.5）から卵黄嚢で原始マクロファージが出現し，E10.5 に胎児本体に流入する．この時は組織選択性はなく，全身同じマクロファージが各組織に播種される．その後，皮膚のランゲルハンス細胞は胎児肝由来の細胞に半分以上置換される．生後は骨髄で骨髄肝細胞由来の単球がマクロファージの前駆細胞となる．Ly6C^{high}単球は血管内を遊走し，脾臓の細胞プールへ移動したり，骨髄へ戻ったりする．また，一部は Ly6C^{low}単球へ分化し，脳や皮膚以外の組織常在マクロファージに分化すると考えられている．組織ごとにそれぞれの細胞割合は異なる．脳ミクログリアと皮膚ランゲルハンス細胞は，定常状態では胎児由来の細胞のターンオーバーで維持され，骨髄からの補充を受けない．（参考文献 3 より一部改変）

ている中枢神経ミクログリアはそのほとんどが卵黄嚢由来であるのに対し，その他の組織常在マクロファージは胎生期由来と骨髄由来が混在している．

一方，生後に産生される骨髄由来マクロファージには前述の組織常在マクロファージに加えて，単球（monocytes）がある．マウスでは，単球は骨髄で単球・樹状細胞前駆細胞（monocyte-macrophage dendritic cells progenitor, MDP）から Ly6C^{high}（classical monocytes）と Ly6C^{low}（alternative monocytes）に分化する．骨髄から血中へ放出された Ly6C^{high}単球は，遊離単球としては 1 日程度しか血中にとどまらず，その後骨髄へ戻ったり，脾臓（赤脾髄）へ遊走してその場に留まったりすることが知られている．骨髄に戻った単球が 3 日後に Ly6C^{low}として末梢血へ流出する現象も知られている[6]．これらの Ly6C^{low}単球は 2～11 日と比較的長い血中半減期をもち，Ly6C^{high}単球の存在もその血中半減期を左右すると考えられている[7]．単球は血中から内皮細胞を通って各臓器へ浸潤し，マクロファージもしくは樹状細胞へと分化する．つまり，単球はこれら組織常在マクロファージや樹状細胞の更新や，炎症部位への動員のための前駆細胞プールと考えることができる．

2. 定常状態におけるそれぞれの役割

1）マクロファージの種類

マクロファージはその解剖学的分布と機能によって分類されている．組織常在マクロファージは破骨細

表 1　組織常在マクロファージ

組　織	細　胞　種	機　　能	表面マーカー
脂肪組織	脂肪組織マクロファージ	インスリン感受性，発熱に関与	F4/80^{+}，CD45^{+}
末梢血	Ly6C^{low}　単球	血管内皮の細胞残渣貪食など	CX3CR1^{+}，Ly6C^{low}， F4/80^{+}，CSF1R^{+}
骨	破骨細胞	骨吸収(多核球)	Calcitonin
中枢神経	ミクログリア 血管周囲マクロファージ	神経組織発達，維持，監視，残渣貪食 免疫監視	F4/80 +，CD11b^{+}，CD45^{low} F4/80^{+}，CD11b^{+}，CD45^{high}
消化管	消化管マクロファージ	免疫監視，ホメオスタシス	CX3CR1^{high}，F4/80^{+}，CD11c^{+}
肝	クッパー細胞	微生物や老化赤血球貪食	F4/80^{high}，CD11b^{low}，CD169^{+}
肺	肺胞マクロファージ	免疫監視，ホメオスタシス	F4/80^{low}，CD11b^{low}， CD11c^{high}
腹腔	腹腔マクロファージ	免疫監視，ホメオスタシス	F4/80^{high}，CD11b^{high}，Tim4^{+}
胸腔	胸腔マクロファージ	免疫監視，ホメオスタシス	F4/80^{high}，CD11b^{high}，Tim4^{+}
皮膚	ランゲルハンス細胞 皮膚マクロファージ	抗原提示 免疫監視	F4/80^{+}，CD11b^{+}，Langelin^{+} F4/80^{+}，CD11b^{+}，CD11c^{low}
脾臓	辺縁帯マクロファージ 異染性マクロファージ 赤脾髄マクロファージ 白脾髄（tingible body）マクロファージ	免疫監視 免疫監視 赤血球貪食，鉄代謝 アポトーシス細胞貪食	CD68^{+}，Tim4^{+} CD68^{+} F4/80^{+}，CD206^{+}，Spi-C CD68^{+}

胞（骨），肺胞マクロファージ（肺），組織球（消化管結合組織），クッパー細胞（肝）がその主なものである．中枢神経，眼球，精巣等の免疫特権部位にもそれぞれ部位特異的なマクロファージが存在する[8]．組織常在マクロファージの一覧を表 1 に示す．

一方，骨髄で MDP から分化した単球は，マウスでは Ly6C^{high}と Ly6C^{low}の二種類に分類される．各細胞の割合はそれぞれ 60％および 35％程度で，その割合は血中と脾臓で大きな違いはない[9]．これらの単球は，Ly6C^{high}，Ly6C^{low}ともに骨髄，末梢血，脾臓中に存在するが，脾臓が最も大きなプールである．Ly6C^{low}は，主に脾臓の marginal zone に細胞体が大きく形態が不均一な F4/80^{high}組織常在マクロファージや CD11c 陽性樹状細胞として白脾髄を取り巻くように存在している．一方 Ly6C^{high}は皮膜下赤脾髄に存在し，突起が少なく腎臓型もしくは馬蹄型の核を有する CD11b 陽性 F4/80$^{-/lo}$かつ CD11c-細胞として 20 から 50 個の集団で存在する．

Ly6C^{low}は Ly6C^{high}から分化すると考えられているが，いつその機能転換が起こるのかについては議論の余地がある．Ly6C^{high}は急性期炎症組織に浸潤し生体防御に寄与し，一部は MHC class Ⅱを発現し抗原提示細胞へ分化する．Ly6C^{low}は組織常在マクロファージのターンオーバーに寄与する[10]．

2）マクロファージ・ミクログリアの機能

単球，マクロファージ・ミクログリアは，好中球や肥胖細胞と同様のプロフェッショナル貪食細胞である．これらの細胞は，その他の非プロフェッショナル貪食細胞と比較し，貪食効率が大きく異なる．その大きな違いは，細胞表面に発現している，通常見られない抗原を認識する受容体の有無である．これらの受容体は pattern recognition receptors（PRRs）と呼ばれ，pathogen-associated molecular pattern（PAMPs）と呼ばれる，病原体にのみ存在し宿主細胞は発現していない分子や，damage-associated molecular patterns（DAMPs）と呼ばれる核蛋白もしくは細胞質蛋白を認識する．PRRs は細胞局在とその機能によって 4 種類に大別できる．すなわち血清中の遊離受容体（mannan binding lectin（MBL）など），

表 2 Pattern recognition receptors（PRRs）

PRRs		局　在	リ　ガ　ン　ド
TLRs	TLR1	細胞膜	Triacyl lipoprotein（細菌）
	TLR2	細胞膜	Lipoprotein（細菌，ウイルス，寄生虫など）
	TLR3	リソソーム	dsDNA（ウイルス）
	TLR4	細胞膜	LPS（細菌，ウイルスなど）
	TLR5	細胞膜	Flagellin（細菌）
	TLR6	細胞膜	Diacyl lipoprotein（細菌，ウイルス）
	TLR7（human TLR8）	リソソーム	ssRNA（ウイルス，細菌など）
	TLR9	リソソーム	CpG-DNA（ウイルス，細菌など）
	TLR10	リソソーム	Unknown
	TLR11	細胞膜	Profilin-lile molecule（プロトゾア）
RLR	RIG-1	細胞質	Short dsDNA（ウイルス）
	MDA5	細胞質	Long dsDNA（ウイルス）
	LGP2	細胞質	Unknown
NLR	NOD1	細胞質	iE-DAP（細菌）
	NOD2	細胞質	MDP（細菌）
CLR	Dectin-1	細胞膜	βグルカン（真菌）
	Dectin-2	細胞膜	βグルカン（真菌）
	MINCLE	細胞膜	SAP130（真菌など）

TLRs : Toll like receptors, dsDNA : double strand DNA, LPS : lipopolysaccaride, ssRNA : single strand RNA, CpG : シトシン・グアニン特異的配列, RLR : RIG-I-like receptors, RIG-1 : retinoic acid-inducible gene 1, MDA5 : Melanoma Differentiation-Associated protein 5, LGP2 : Laboratory of Genetics and Physiology 2, NLR : NOD-like receptors, NOD : Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein, CLR : C-type lectin Receptors, Dectin : dendritic cell-associated lectin, MINCLE : Macrophage-Inducible C-Type Lectin, iE-DAP : G-d-glutamyl-meso-diaminopimelic acid, MDP : MurNAc-L-Ala-D-isoGln), SAP130 : spliceosome-associated protein-130)

細胞膜結合型貪食受容体，細胞膜結合型シグナル受容体，細胞質内シグナル受容体である．各リガンドと受容体との関係を表 2 に示す[3]．

マクロファージの貪食機能としては，これらの PRRs を介した病原体の認識と貪食および抗原提示，組織破壊に伴う残渣の撤去が主であるが，中枢神経系ではミクログリアが余分なシナプスの刈り込み（synaptic pruning）によって神経系の発達を促すことが知られている[11]．

実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）モデルマウスの脱髄病変部では，ミクログリアは補体受容体（CR）を介してサイズの大きい物体を貪食するのに対し，単球は Fc 受容体を介してより小さな残渣を貪食することが知られている．また，貪食後の物質を消化する機構に関しても，単球と比較しミクログリアのリソソーム内 pH は高く，消化効率が劣っているため，単球よりも長時間にわたって貪食物質が細胞内で未消化のまま残っており，これらの細胞が光学顕微鏡では泡沫細胞としてしばしば確認される．一方単球は消化効率が高いため，髄鞘残渣等を貪食しても細胞内にはサイズの小さい残渣を認めるのみである（図 2）．また，単球はランヴィエ絞輪部に接して髄鞘破壊を惹起しているような像が見られることは，EAE 急性期病変部での単球とミクログリアの機能の違いを示唆する．すなわち単球はランヴィエ絞輪部を攻撃して脱髄を誘発するのに対し，ミクログリアは残渣をクリアし再髄鞘化の準備を行う[12]．

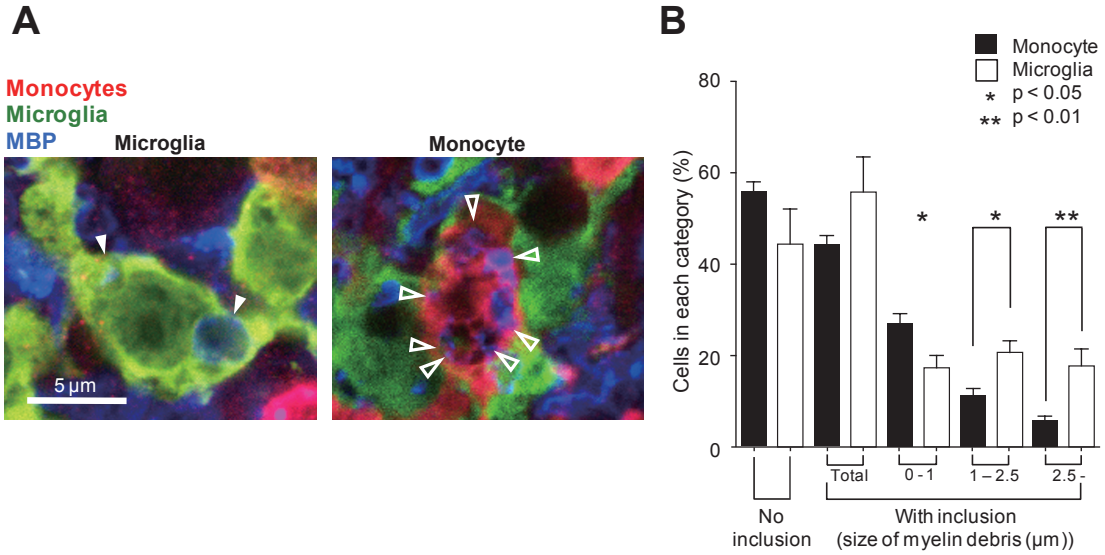

図 2　**A**：実験的自己免疫性脳脊髄炎モデルマウスの脊髄病変で活性化し髄鞘蛋白（MBP）を貪食するミクログリア（Microglia）（緑）と末梢血由来単球（Monocyte）（赤）．どちらも MBP を貪食している（矢頭）．MBP : myelin basic protein.
Bar：5 μm.
B：単位面積あたりのミクログリア，末梢血由来単球の数を，それぞれが含有している髄鞘残渣の大きさごとに分類した．1 μm 以上の大きな髄鞘残渣はミクログリアに多く見られる．

3. 神経疾患におけるマクロファージ・ミクログリアの動態と疾患に及ぼす影響

マクロファージはほとんどすべての中枢・末梢神経疾患病変部で活性化しているが，これらの多くは生理的活性化であり，疾患の原因であることは少ない．一方，先天性疾患の一部ではマクロファージ特異的に発現している遺伝子の異常に伴って神経疾患を発症することが知られている．

3-1. 遺伝性疾患

マクロファージ遺伝子異常に伴う疾患として，那須・ハコラ病（polycystic lipomembranous osteodysplasia with sclerosing leukoencephalopathy, PLOSL）があげられる．本疾患は破骨細胞とミクログリアに発現している DNAX activating protein of 12 kDa（DAP12）/ Triggering receptor expressed on myeloid cells 2（TREM2）遺伝子異常により，骨嚢胞形成と白質脳症をきたす，常染色体劣性遺伝性疾患である．一方，神経軸索ジストロフィーを伴う遺伝性白質脳症（hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids, HDLS もしくは adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia, ALSP）は，ミクログリアに発現する colony stimulating factor 1 receptor（CSF1R）遺伝子異常により，成人期以降に発症する白質脳症で，常染色体性優性遺伝性疾患である．これらの疾患はどちらもミクログリアの機能異常による白質脳症を呈する．定常状態では，ミクログリアは髄鞘のターンオーバーにより生じた残渣を貪食し処理しているが，ミクログリアの機能異常によって髄鞘のメンテナンス障害をきたし，白質脳症をきたすと考えられている[13]．

3-2. 自己免疫性疾患

多発性硬化症（MS）の発症には樹状細胞や単球を含めた末梢性炎症細胞の活性化が重要であるが，急性期脱髄の実行役として重要なのは末梢血単球である．近年，筆者らは EAE マウス脊髄病変で活性化している末梢血単球由来マクロファージ（monocyte-derived macrophage, MDM）とミクログリア由来マクロファージ（microglia-derived macrophage, MiDM）の個別機能解析により，疾患初期に MDM が浸潤し，ランヴィエ絞輪部に接して髄鞘破壊を惹起し，MiDM は髄鞘残渣を貪食することを見出した[12]．これら

の MDM はケモカイン受容体 C-C chemokine receptor type 2（CCR2）を発現しており，アストロサイトやミクログリアが発現するリガンド chemokine（C-C motif） ligand 2（CCL2）（別名 monocyte chemoattractant protein 1（MCP-1））によって中枢神経へ遊走する．CCR2 ノックアウトマウスでは EAE の発症遅延や症状の軽減が見られるが，EAE 発症の完全阻害はできないことから，CCL2-CCR2 を介した単球の遊走は病態の一部を担うに過ぎないが，MDM が髄鞘障害性に働き，MiDM は髄鞘残渣のクリアランスにより再髄鞘化に寄与することは，同じマクロファージでありながら逆の効果を持つ点が興味深い．

3-3. 神経変性疾患

筋萎縮性側索硬化症（ALS）の脊髄病変では，変性した皮質脊髄路にそったマクロファージ・ミクログリアの活性化が見られる．遺伝性 ALS のモデルマウスである変異 superoxide dismutase 1（SOD1）トランスジェニック（mSOD1）マウスは生後 12 週頃後肢麻痺を発症し，生後 20 週ごろ呼吸不全で死亡する．本マウスの脊髄では，発症前からミクログリアの活性化が見られる．従来の報告では，経過中に大量の末梢免疫細胞が脊髄へ浸潤し，病態機序に多大な影響を及ぼすとされていた[14] が，私達の研究では疾患の最末期に少量の末梢血由来炎症細胞の浸潤を認めるものの，すでに神経細胞が脱落した後であり，反応性の炎症と思われた．一方，驚くべきことに，末梢神経には生後 8 週には単球由来マクロファージが著明に浸潤していた．これらのマクロファージは変性した軸索や髄鞘の残渣を貪食していたが，変異 SOD1 蛋白も貪食していた．白血球遊走因子受容体の一つ，CCR2 を欠損したマウスと mSOD1 マウスを交配し CCR2 欠損 mSOD1 マウスを作出し，CCR2 ヘテロ mSOD1 マウスと比較検討したところ，CCR2 欠損マウスでは ALS 様症状が重症化し，寿命の短縮を認めた（未公表データ）．CCR2 欠損マウスは末梢神経へのマクロファージ浸潤が抑制されていたが，変異 SOD1 蛋白の蓄積は逆に促進されていた．これらの結果は，ALS 様症状発症前の末梢神経に浸潤するマクロファージは変異蛋白スカベンジャーとして疾患保護的に働くことを示唆していた．

アルツハイマー病患者脳ではミクログリアが活性化し，活性酸素の賛成放出を介して神経障害性に働いていると考えられてきた．しかし，これらの活性化ミクログリアの一部はアミロイド斑の周囲に集積し，アミロイドを貪食している様子が観察される．これらのミクログリア活性化によりプラークの減少が見られることから，アルツハイマー病の脳内で活性化しているミクログリアは神経保護的な側面もあると考えられる[15]．

多系統萎縮症患者の橋病変においても，発症早期のマクロファージ活性化が見られ，また髄液中の炎症性サイトカインも発症早期に上昇する．これらのサイトカインは単球遊走や活性化に関与していることから，本疾患の病態生理にマクロファージの活性化が関与していると思われる[16]．

3-4. 感染症

Acquired immunodeficiency syndrome（AIDS）脳症は Human Immunodeficiency Virus（HIV）感染患者の約 20％に発症していたが，高活性抗レトロウイルス療法（highly active anti-retroviral therapy, HAART）導入によりその発症率は低下傾向にある．本疾患では認知機能障害や錐体外路徴候が見られる．血液検査では CD4 陽性リンパ球数 200/ μl 未満，MRI では脳の萎縮，FLAIR 画像で白質，基底核の高信号領域を認める．本疾患では，AIDS ウイルスが perivascular macrophage やミクログリアに感染し，これらの細胞が放出する炎症性サイトカインが広範囲の中枢神経炎症を惹起すると考えられている[17]．

まとめ

マクロファージとミクログリアの違いがもたらす功罪

今や末梢の免疫反応が中枢神経疾患の病態に多大な影響を及ぼしていることは明らかで，それは神経免疫疾患だけにとどまらず，アルツハイマー病，ALS，パーキンソン病関連疾患などの変性疾患にも当てはまる．もちろん免疫細胞の中にはマクロファージのみならず T 細胞や B 細胞，NK 細胞も含まれており，これらを標的とする治療が奏効する例も多い．しかし一方で，神経変性疾患の中枢病変で活性化する免疫細胞，特にマクロファージはミクログリアと同じ骨髄系細胞であることから，これまでその異同はあまり

表3　中枢神経系におけるマクロファージとミクログリアの違い

			マクロファージ（単球由来）	ミクログリア
由来			骨髄	卵黄嚢
形態学的特徴	光学顕微鏡レベル	大きさ	＜500 μm^3	＞500 μm^3
		表面積	＜1000 μm^2	＞1000 μm^2
		形態	球形～アメーバ様	クモ型・枝分かれ構造
	電子顕微鏡レベル	ミトコンドリア	小型・球形	チューブ型
		核の形態	分葉・複雑	球形・シンプル
		細胞質	・オスミウム親和性顆粒 ・微小管	–
機能的特徴	定常状態		・血液循環・監視 ・脾臓にて貯蔵	・シナプス形成 ・残渣物のクリアランス ・脳内環境監視
	異常状態		・病変組織への浸潤 ・バクテリア貪食 ・死細胞除去	・その場での活性化 ・分裂増殖 ・疾患部位への集簇，再髄鞘化のための残渣除去
	神経細胞との直接相互作用	興奮性		・IL34（神経細胞）-CSF1R（ミクログリア）
		抑制性	・CD22（神経細胞）-CD45（骨髄系細胞）	・CX3CL1（神経細胞）-CX3CR1（ミクログリア） ・CD47-CD172a ・CD200-CD200R ・HSP60-TREM2/DAP12

論じられていなかった．これまでに報告のある両者の相違を表にまとめた（表3）．中枢の免疫細胞であるマクロファージとミクログリアを標的とした治療法開発を目指すとき，その相同性が大変重要になる．特にミクログリアは中枢神経系に特化した骨髄系細胞であり，その機能は多様多彩で定常状態から活発に活動している．これらの機能を理解することは疾患の病態解明にも繋がり，かつこれまでになかった非神経細胞を標的とした治療法開発に有用と考えられる．

参　考　文　献

1）Merien F. A Journey with Elie Metchnikoff : From Innate Cell Mechanisms in Infectious Diseases to Quantum Biology. Front Public Health.4 : 125, 2016.

2）Tremblay ME, Lecours C, Samson L, Sanchez-Zafra V, Sierra A. From the Cajal alumni Achucarro and Rio-Hortega to the rediscovery of never-resting microglia. Front Neuroanat. 9 : 45, 2015.

3）山﨑亮．マクロファージと樹状細胞．アクチュアル　脳・神経疾患の臨床 免疫性神経疾患．20-29，2016.

4）Tavian M, Peault B. Embryonic development of the human hematopoietic system. Int J Dev Biol. 49(2-3) : 243-250, 2005.

5）Schulz C, Gomez Perdiguero E, Chorro L, Szabo-Rogers H, Cagnard N, Kierdorf K, Prinz M, Wu B, Jacobsen SE, Pollard JW, Frampton J, Liu KJ, Geissmann F. A lineage of myeloid cells independent of Myb and hematopoietic stem cells. Science. 336(6077) : 86-90, 2012.

6）Swirski FK, Nahrendorf M, Etzrodt M, Wildgruber M, Cortez-Retamozo V, Panizzi P, Figueiredo JL, Kohler RH, Chudnovskiy A, Waterman P, Aikawa E, Mempel TR, Libby P, Weissleder R, Pittet MJ. Identification of splenic reservoir monocytes and their deployment to inflammatory sites. Science. 325(5940) : 612-616, 2009.

7）Yona S, Kim KW, Wolf Y, Mildner A, Varol D, Breker M, Strauss-Ayali D, Viukov S, Guilliams M, Misharin A,

Hume DA, Perlman H, Malissen B, Zelzer E, Jung S. Fate mapping reveals origins and dynamics of monocytes and tissue macrophages under homeostasis. Immunity. 38(1) : 79–91, 2013.
8) Davies LC, Jenkins SJ, Allen JE, Taylor PR. Tissue-resident macrophages. Nat Immunol. 14(10) : 986–995, 2013.
9) Nikolic T, Bouma G, Drexhage HA, Leenen PJ. Diabetes-prone NOD mice show an expanded subpopulation of mature circulating monocytes, which preferentially develop into macrophage-like cells in vitro. J Leukoc Biol. 78(1) : 70–79, 2005.
10) Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. Nat Rev Immunol. 5(12) : 953–964, 2005.
11) Schafer DP, Lehrman EK, Kautzman AG, Koyama R, Mardinly AR, Yamasaki R, Ransohoff RM, Greenberg ME, Barres BA, Stevens B. Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner. Neuron. 74(4) : 691–705, 2012.
12) Yamasaki R, Lu H, Butovsky O, Ohno N, Rietsch AM, Cialic R, Wu PM, Doykan CE, Lin J, Cotleur AC, Kidd G, Zorlu MM, Sun N, Hu W, Liu L, Lee JC, Taylor SE, Uehlein L, Dixon D, Gu J, Floruta CM, Zhu M, Charo IF, Weiner HL, Ransohoff RM. Differential roles of microglia and monocytes in the inflamed central nervous system. J Exp Med. 211(8) : 1533–1549, 2014.
13) Lampron A, Larochelle A, Laflamme N, Prefontaine P, Plante MM, Sanchez MG, Yong VW, Stys PK, Tremblay ME, Rivest S. Inefficient clearance of myelin debris by microglia impairs remyelinating processes. J Exp Med. 212(4) : 481–495, 2015.
14) Butovsky O, Siddiqui S, Gabriely G, Lanser AJ, Dake B, Murugaiyan G, Doykan CE, Wu PM, Gali RR, Iyer LK, Lawson R, Berry J, Krichevsky AM, Cudkowicz ME, Weiner HL. Modulating inflammatory monocytes with a unique microRNA gene signature ameliorates murine ALS. J Clin Invest. 122(9) : 3063–3087, 2012.
15) Lee S, Varvel NH, Konerth ME, Xu G, Cardona AE, Ransohoff RM, Lamb BT. CX3CR1 deficiency alters microglial activation and reduces beta-amyloid deposition in two Alzheimer's disease mouse models. Am J Pathol. 177(5) : 2549–2562, 2010.
16) Yamasaki R, Yamaguchi H, Matsushita T, Fujii T, Hiwatashi A, Kira JI. Early strong intrathecal inflammation in cerebellar type multiple system atrophy by cerebrospinal fluid cytokine/chemokine profiles : a case control study. J Neuroinflammation. 14(1) : 89, 2017.
17) Yuan L, Liu A, Qiao L, Sheng B, Xu M, Li W, Chen D. The relationship of CSF and plasma cytokine levels in HIV infected patients with neurocognitive impairment. Biomed Res Int. 2015 : 506872, 2015.

（特に重要な文献については，番号をゴシック体で表記している.）

著者プロフィール

山﨑　亮（やまさき　りょう）
九州大学准教授　（神経内科学分野）　医学博士

◆略歴　1973 年　長崎県生まれ．2000 年　九州大学医学部卒．2007 年　九州大学大学院医学系研究科卒．同年　九州大学病院医員．2008 年　九州大学病院助教．2010 年　米国クリーブランド・クリニック・ラーナー研究所博士研究員．2012 年　九州大学病院助教．同年　九州大学大学院医学研究院神経治療学寄付講座助教．2015 年　九州大学病院講師．2016 年　九州大学大学院医学研究院神経内科学分野准教授．

◆研究テーマ　神経疾患におけるグリア細胞の機能解析．中枢神経の炎症は末梢血由来の炎症細胞と中枢グリア細胞の相互作用で修飾され，疾患予後が決定される．両者とも生体内においてあらかじめ決められたプログラムに沿って働いており，一概に中枢・末梢の炎症反応をすべて神経障害性と捉えるのは早計である．疾患ごとに細かく病態を解析することにより，疾患メカニズムとそれに基づいた新たな治療標的が見えてくる．グリア細胞は単なる「glue」ではなく，神経ネットワークを構築する重要な因子である．新たなブレイクスルーの端緒はここにあると信じ，日々研究を行っている．

◆趣味　週末の五目釣り．

Macrophage and microglia : "alike in appearance, but quite different in nature"

Ryo Yamasaki

Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Abstract

Macrophage and microglia are both derived from embryonic mesoderm. When they are activated, both of them turned into activated phenotype, and usually phagocytose bacteria or other pathogens, or release inflammatory cytokines or chemokines to destruct infecting microbiomes. Both of them are main player of innate immune response, but the functions in health and disease are totally different. For example, in the spinal cord lesions of experimental autoimmune encephalomyelitis model mice, monocytes infiltrated into the lesion first, and activated to release cytokines / chemokines, and to destruct CNS tissues. Later, resident microglia were activated into phagocytotic phenotype, and clear myelin debris. On the other hand, in the peripheral nerve lesion of amyotrophic lateral sclerosis model mice, macrophages clear abnormal mutant superoxide dismutase proteins while the activation of microglia occurs in the late stage of disease. In this mini-review, we'll focus on the function of monocyte/macrophage and microglia in normal and disease stage of central and peripheral nervous system including our recent results.

Key Words : macrophage, microglia, dendritic cell, cytokine, chemokine, phagocytosis, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis.