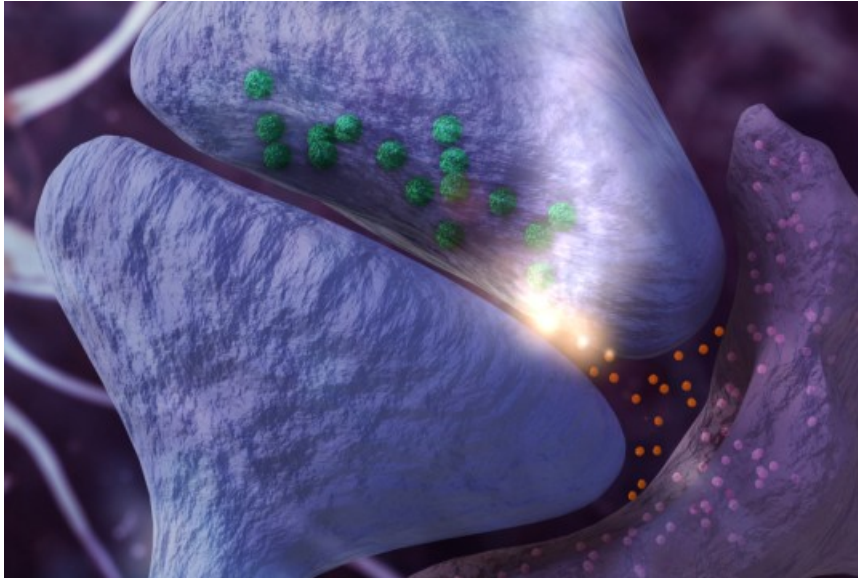


M20230630\_04\_Weill

## 星状膠細胞の機能不全、認知機能低下の原因

Weill Cornell Medicine の研究チームの前臨床研究によると、認知症の人々は、星状膠細胞(アストロサイト)にタンパク質が蓄積している。



脳全体にメッセージを送るニューロンという細胞の機能不全が、認知症関連の認知障害の主要な疑惑とされていた。しかし、Science に発表された新しい研究は、非ニューロン脳細胞、アストロサイトの異常な免疫活動が、認知症で認知障害を起こすと示唆している。その発見は、新たな治療につながる。アストロサイトにおける過剰な免疫活動を抑制し、他の脳細胞や認識への有害作用を抑制する治療につながる。

Dr. Anna Orr は、「アストロサイト不全だけが記憶喪失を促進する、ニューロンや他の細胞が、他の点で健全であってもである」と言う。同氏は、Weill Cornell Medicine、アルツハイマー病研究所のメンバー、Feil Family Brain and Mind Research Institute の前頭側頭認知症研究、Nan and Stephen Swid 准教授。「マウスで、その抗ウイルス活動、つまりニューロンを活動過多にする活動により、アストロサイトが認知低下の原因であることを発見した」。

認知症や他の疾患でニューロンは集中的に研究されてきたが、アストロサイトを重視した研究はほとんどない。多くの研究者が、脳の健康でニューロンに対する脇役に過ぎないと見ていたからである。

「われわれは、認知障害と行動障害におけるアストロサイトの役割に大きな関心をもっている。これらの細胞が脳に広がり、様々な重要な機能を実行するが、認知症など神経認知障害への関与はあまり理解されていない」と同氏は、話している。

論文の筆頭著者、Dr. Avital Licht-Murava を含む研究者は、アルツハイマー病、または前頭側頭認知症のいずれかと診断された病気の個人からの組織サンプルを調べ、記憶にとって重要な脳領域、海馬内のアストロサイトに TDP-43 というタンパク質の蓄積を確認した。このタンパク質の蓄積の影響を理解するためにチームは、マウスモデルおよびラボで成長させた脳細胞で一連の実験を行った。

マウスでは、TDP-43 の蓄積は、記憶喪失を進めるに十分であったが、他の挙動変化はなかった。「海馬の星状膠細胞(アストロサイト)は、この病気への脆弱性が高いようである」と同氏はコメントしている。

分子レベルで記憶喪失の原因を理解するために、共同シニアオーサー、Feil Family Brain and Mind Research Institute、Weill Cornell Medicine、Appel Alzheimer's Disease Research Institute メンバー Dr. Anna Orr は、遺伝子発現を分析し、脳にウイルスが存在しなくても、抗ウイルス遺伝子活性の高水準を確認した。星状膠細胞(アストロサイト)は、過量のケモカインと言う免疫メッセンジャーを生成した。これは、浸潤性免疫細胞に一般に見られる CXCR3 ケモカイン受容体を活性化できる。驚いたことに、チ

ームは、CXCR3 受容体レベルが、海馬ニューロンで上昇していたことを発見、さらに過剰な CXCR3 受容体活性がニューロンを「ハイパーアクティブにしていることを発見した」(Dr. Anna Orr)。

「CXCR3 をブロックすることで個々のニューロンにおけるニューロン発火を抑制し、遺伝子改変することでマウスの CXCR3 を除去し、星状膠細胞 TDP-43 集積によって起こる認知障害を軽減した」(Dr. Adam Orr)。これらの実験は、正常に機能しない星状膠細胞が、認知症で有害な役割を担っていることを示している。

両研究者とも研究成果の潜在的臨床意義に感動していた。

「効果的な治療では、われわれは、ニューロンとともに星状膠細胞(アストロサイト)を考慮する必要がある」と Dr. Anna Orr は、言う。

特定された免疫経路を標的にする薬剤は、認知症の人々の認知機能改善に役立つ可能性がある。同氏によると、研究者はすでに、関節炎や他の炎症症状の治療で CXCR3 ブロッカーを臨床試験でテストしている。これらの薬剤は、テストされ、認知症に再利用される可能性がある。

この研究は、抗ウイルス免疫反応が、どのように認知機能障害の原因となるかの洞察提供でもある。以前の研究は、ウイルス感染とアルツハイマー病、長期神経認知効果、記憶喪失や物忘れなどを関連付けていた。星状膠細胞の異常な免疫活動が、これらの認知効果の原因であり、ウイルス感染に対する個人の脆弱性増となっている。これは、脳の健康を一段と悪化させ、認知症の一部を促進する。

チームは現在、TDP-43 が、星状膠細胞(アストロサイト)における抗ウイルス活性をいかに変えるかを研究している。また、これらの変

化が、ウイルス性病原菌に対する脳の脆弱性の増加を変えるかどうかを研究している。

「星状膠細胞(アストロサイト)は、脳疾患に対する回復力または脆弱性を促進する。それらがどのように認知機能を可能にし、認知低下を起こすかの理解は、脳の健康の理解、また効果的な治療開発にとって極めて重要である」と Dr. Anna Orr は、コメントしている。