

【目的】 認知症をはじめとする神経変性疾患の発症は、老化という過程の中で、脳を取り巻く環境が変わり、ニューロンの生存を脅かす影響を与えることが要因のひとつである。これまでに、若年性認知症の一種である、前頭側頭型認知症モデル・プログラニューリン欠損 ($Grn^{-/-}$) マウスの脳において、加齢に伴いミクログリアのボディーガード機能、すなわち貪食による不要物質除去機能と炎症物質産生機能が過剰に活発化し、攻撃状態となることを明らかにし、そのミクログリアが過剰な補体因子を分泌することでニューロンを攻撃することを見出した。加えて、認知症ミクログリアが補体だけでなく炎症性脂質の過剰分泌を介して神経変性を誘発することを見出した。脂質は認知症を発症させる要因なのだろうか？ 過剰な脂質摂取や代謝不良が生活習慣病を引き起こし、QOLを損なう実情にある。2007年には脂質代謝不良の状態が脂質異常症・リポドーシスと名付けられ、日本人の4人に1人は脂質異常症と推定されている。認知症の脳でも脂質蓄積、すなわちリポドーシスが起きているという傍証が次々と報告されているものの、どのような機構で認知症における免疫細胞が脂質代謝不良を引き起こすのか、その脂質代謝不良がどのように神経細胞死を誘発するのか、その答えは分かっていない。本研究の目的は、独自に開発したオルガネラ分画技術とマルチオミクスを融合させ、脳に常駐する免疫細胞であるミクログリアの脂質代謝異常が認知症発症に及ぼす影響を提示することである。

【方法】 13ヶ月齢前頭側頭型認知症モデル $Grn^{-/-}$ マウスにおいて脂質代謝異常を示すオルガネラを特定するために、脳を用いてオルガネラ分画を作製し、リポドミクス・プロテオミクス解析を行った。また、免疫組織染色により脂質代謝異常を示す細胞種の特定制を行った。 $Grn^{-/-}$ マウスにおいて、脂質代謝異常が神経変性を誘発する機構を検証するために、ミクログリア-ニューロン共培養システムを開発し、脂質代謝異常を示す $Grn^{-/-}$ ミクログリアが神経変性を誘発することを確認した。

【結果】 $Grn^{-/-}$ マウス脳オルガネラ分画液を作製し、オルガネラ局在とオミクスデータを融合させると、初期エンドソーム、リソソーム、ミトコンドリア、輸送小胞において年齢依存的な脂質蓄積が確認された。また、この脂質蓄積はミクログリアが発端であり、これに続く形式でニューロンでも脂質蓄積が始まった。続いて、 $Grn^{-/-}$ ミクログリアにおける脂質蓄積の起因を観察すると、脂質のエンドソーム-リソソーム輸送システムが崩壊し、脂質代謝異常が起きていることがわかった。またその結果、 $Grn^{-/-}$ ミクログリアは脂肪酸を過剰分泌していた。この $Grn^{-/-}$ ミクログリア由来過剰脂質の放出がニューロンに与える影響を、 $Grn^{-/-}$ ミクログリア-ニューロン共培養システムを用いて解析したところ、 $Grn^{-/-}$ ミクログリアは炎症性酸化リン脂質を介してニューロン細胞死や神経突起分岐減少を引き起こすことが示された。これらの結果から、ミクログリアが老化により様々な炎症性タンパク質だけでなく脂質までも分泌することでニューロンを攻撃し、前頭側頭型認知症を引き起こすことが証明された。

炎症物質を介した老化ミクログリアによる神経変性誘発

