

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月26日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K07056

研究課題名(和文)アルツハイマー病におけるオリゴデンドロサイトの関与の解明と治療応用

研究課題名(英文)Elucidation of the roles of oligodendrocytes on Alzheimer's disease and its clinical application

研究代表者

眞木 崇州 (Maki, Takakuni)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：70762334

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究において、アルツハイマー病の主要病原タンパクであるアミロイド (A β) を神経細胞のみではなく、オリゴデンドロサイト(OLG)とその前駆細胞(OPC)が産生し、A β 産生経路や非生産経路に関わる因子を発現していることやA β の前駆タンパクであるAPPのアイソフォームがオリゴデンドロサイトの分化により変化することなどを確認した。また、A β オリゴマー投与により、OPC、血管周皮細胞、血管内皮細胞の正常な相互連携が障害され、血液脳関門、神経グリア血管単位の破綻やOPC分化能抑制などにより、AD病態が加速されうることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
寿命の延長に伴い、認知症患者は年々増加傾向にあり、社会問題となっている。アルツハイマー病は認知症の原因として最も頻度の高い疾患であるが、その背景病態については不明な点が多く残されており、現時点で根本的な治療法は存在しない。本研究により、これまであまり注目されてこなかったオリゴデンドロサイトとその前駆細胞のアルツハイマー病における役割の一部が明らかとなった。今回得られた知見が、アルツハイマー病の病態解明と新規治療法開発の基盤となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Our research has demonstrated the amyloidogenic and non-amyloidogenic pathway of amyloid precursor protein processing in oligodendrocyte lineage cells. Furthermore, we have revealed the pathogenic roles of amyloid-beta on interactions among pericytes, oligodendrocyte precursor cells, and endothelial cells in terms of blood brain barrier integrity and neuro-glia-vascular unit.

研究分野：神経科学、臨床神経学

キーワード：アルツハイマー病 オリゴデンドロサイト前駆細胞 血液脳関門 アミロイド 神経グリア血管単位

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

認知症の患者数は、寿命の延長に伴い年々増加し、社会問題化している。認知症の80-85%は、アルツハイマー病と脳血管障害(血管性認知症)が占める。しかし、両者が合併することも多く、混合型認知症ともいわれる。アルツハイマー病にはコリンエステラーゼ阻害薬またはNMDA受容体拮抗薬が使用されるが、これら既存の治療薬は、根本的な治療法とはいえない。

単一の細胞種である神経細胞のみに焦点を当てた脳疾患(アルツハイマー病を含む)の多くの治療戦略が臨床での治療効果に結びついていないことから、神経系・グリア系・血管系の異なる細胞同士の相互作用を重視した"Neurovascular Unit (NVU)"の概念が提唱され、神経細胞保護だけに留まらず脳を包括的に守ろうとする方向に研究が進んでいる。アルツハイマー病(AD)においても、早期の段階で神経細胞以外のグリア系や血管系細胞の機能異常が生じており、疾患の発症や進行に関与していることが報告されつつあるが、その詳細については不明な点が多く残されている。

成体脳に存在する主要グリア系細胞の一つであるオリゴデンドロサイト(oligodendrocyte: OLG)とその前駆細胞(oligodendrocyte precursor cell: OPC)が、ミエリン鞘を形成し神経の跳躍伝導を可能にするという従来知られている役割を超えて、神経系、他のグリア系、血管系を含めた周囲の細胞種に影響を与えることが明らかとなってきている。また、OPC機能異常が様々な神経疾患の発症や進行に関与していることも示されつつある。"Perivascular OPC"は血管周囲に存在し血管機能を直接調節していることや、"circulating pre-OPC"が末梢循環と脳をつなぐ役割を果たしうることを申請者らは見出してきた。"parenchymal OPC"が神経系と直接シナプスを形成し両者の間に双方向性の作用が存在することも報告されている。OLGと比較してOPCは増殖・遊走能が高く、成人脳において皮質・白質ともに広範囲に存在している。このようなOPCの多彩な機能の障害がADの病態形成に重要な役割を果たしている可能性が考えられるが、この点を詳細に検討した報告はなく、その点も本研究で明らかにする。

2. 研究の目的

本研究は、アルツハイマー病(AD)において、オリゴデンドロサイト(OLG)とその前駆細胞(OPC)が、どのように神経系、グリア系、血管系を含めた周囲の細胞と相互作用し、病態に関与しているのかを明らかにし、ADに対する治療応用へと展開する研究基盤を確立することが目的である。

3. 研究の方法

初代培養系オリゴデンドロサイト(OLG)とその前駆細胞(OPC)におけるアミロイド産生経路と非アミロイド産生経路を検討する。

②アミロイドβ(Aβ)オリゴマー負荷による初代培養系OPCの動態とその他の細胞種との相互作用変化について解析する。

上記②をアルツハイマー病マウスモデルとヒト剖検脳を用いて検証する。

4. 研究成果

アルツハイマー病の主要病原タンパクであるアミロイドβ(Aβ)を神経細胞のみではなく、オリゴデンドロサイト前駆細胞(OPC)とオリゴデンドロサイト(OLG)が産生し、Aβ産生経路や非産生経路に関わる因子を発現していることやAβの前駆タンパクであるAPPのアイソフォ

ームが OPC から OLG への分化により変化することなどを確認した (Hida, Maki* et al. in preparation)。また、A β オリゴマー投与により、OPC、血管周皮細胞、血管内皮細胞の正常な相互連携が障害され、血液脳関門、神経グリア血管単位の破綻や OPC 分化能抑制などにより、AD 病態が加速されうることも見出した (Toyokawa, Maki* et al. in preparation)。今後は、上記知見の機序や病的意義を追究するとともに、AD マウスモデルとヒト剖検脳を用いた検証を継続する予定である。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

- (1) Sakai M, Ueda S, Daito T, Asada-Utsugi M, Komatsu Y, Kinoshita A, Maki T, Kuzuya A, Takahashi R, Makino A, Tomonaga K. Microbiol Immunol. Degradation of amyloid β peptide by neprilysin expressed from Borna disease virus vector. 2018 May 17. [Epub ahead of print]
- (2) Matsuo K, Shindo A, Niwa A, Tabei KI, Akatsu H, Hashizume Y, Akiyama H, Ayaki T, Maki T, Sawamoto N, Takahashi R, Oikawa S, Tomimoto H. Complement Activation in Capillary Cerebral Amyloid Angiopathy. Dement Geriatr Cogn Disord. 2017;44(5-6):343-353.

〔学会発表〕(計 4 件)

(1) 豊川 勝、眞木崇州、浅田めぐみ、梶 誠兒、田代善崇、高橋良輔、木下彩栄 . ペリサイト、オリゴデンドロサイト前駆細胞、血管内皮細胞間の相互作用に対するアミロイド β の病的意義 . 第 41 回日本神経科学大会 2018 年

(2) 眞木崇州、飛田弥咲、浅田めぐみ、高橋良輔、木下彩栄 . オリゴデンドロサイトにおけるアミロイド前駆タンパク由来のアミロイド産生経路と非産生経路 第 41 回日本神経科学大会 2018 年

(3) 飛田弥咲、眞木崇州、浅田めぐみ、高橋良輔、木下彩栄 . Oligodendrocytes and oligodendrocyte precursor cells produce amyloid- β and express different isoforms of amyloid precursor protein. 日本分子生物学会 2017 年

(4) 豊川勝、眞木崇州、浅田めぐみ、梶誠兒、田代善崇、高橋良輔、木下彩栄 . The pathogenic roles of amyloid- β on interactions among pericytes, oligodendrocyte precursor cells, and endothelial cells. 日本分子生物学会 2017 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

研究分担者

研究分担者氏名：高橋良輔

ローマ字氏名：Takahashi Ryosuke

所属研究機関名：京都大学大学院医学研究科

部局名：臨床神経学

職名：教授

研究者番号(8桁): 90216771

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。