

推定されている。女性にやや多く、主に 20～40 代の若年成人に好発する。症状は、脱髄病変のできる場所やその程度によって異なるため多彩であり、空間的時期的多発性が特徴である。視神経炎による失明、脊髄炎による対麻痺、小脳症状による運動失調、大脳病変による運動障害、高次脳機能障害などが代表的な症状である。それぞれの症状は、完全に回復する場合もあるが、再発を繰り返しながら少しずつ進行し、一部は明らかな回復傾向がなく、慢性に進行する。MS の臨床経過は多様性があり、再発のパターンと障害進行の持続性によって分類される³⁾。急性増悪と寛解を繰り返す再発寛解型 MS (relapsing-remitting MS : RRMS)、慢性進行型として再発寛解型から移行する 2 次進行型 MS (secondary progressive MS : SPMS)、発症時から進行する 1 次進行型 MS (primary progressive MS : PPMS) に分類される。欧米でも、本邦でも RRMS が最も多く MS の 70～80% を占める。日本では進行型 MS は欧米に比較して少ない。また本邦では、視神経炎と脊髄炎のみを繰り返し、脳に病変の見られない病型を視神経脊髄型 MS (optic spinal MS : OSMS) として、通常型 MS (conventional MS : OMS) と区別する考え方もある。MS の診断には、髄液のオリゴクローナルバンド、IgG index の上昇などが参考になるが、MRI が最も重要となる。MS の脱髄病巣は、脳室周囲の白質、脳幹、小脳半球、中小脳脚、皮質下、脳梁などに出現する。急性期、慢性期いずれの場合も T₂ 強調画像で高信号を呈し、急性病変ではガドリニウムによる増強効果が見られることが多い。慢性期の T₁ 強調画像での低信号病巣や、脳委縮などは認知機能障害や長期的機能障害の進行に相関が注目されている。

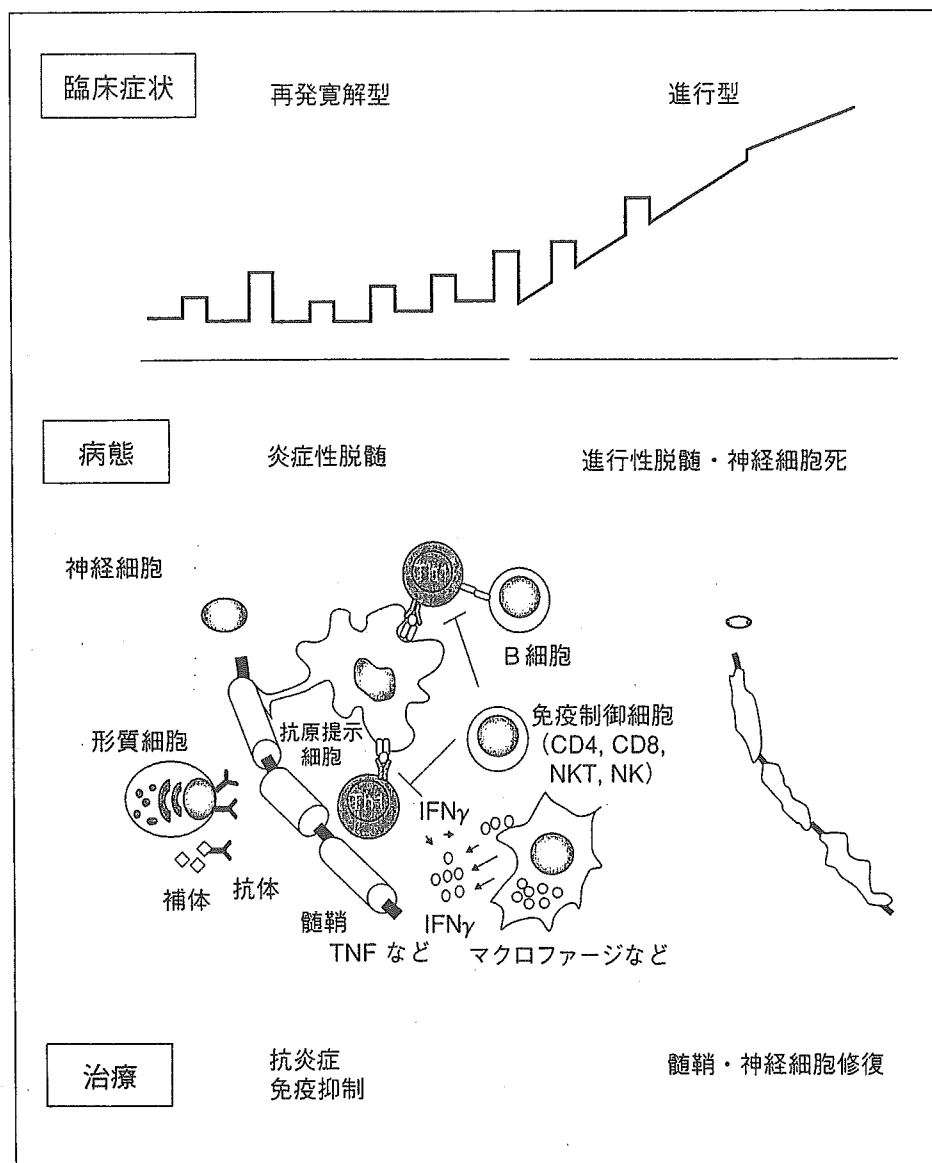
MS は、多因子疾患であり、遺伝的要因、環境的要因がともに関与する。遺伝的要因の中で、最も相関が高いと考えられているのは、HLA 分子 (HLA-DR2) である。HLA-DR は、抗原提示にかかわる分子であり、脳炎を誘発するペプチドを結合することが知られているが、HLA 分子の近傍の遺伝子が疾患感受性に関与している可能性もある。近年のゲノム解析の結果、副刺激分子 (CTLA-4)、サイト

カイン (TNF α , IL-10, IFN γ), サイトカイン受容体 (IL-4/IL-10/IL-2), ケモカイン受容体 (CCR2/5), ビタミンD受容体, エストロゲン受容体, アポ E4 などさまざまな遺伝子の関与が報告されているが, 報告間で差があり今後の解析が待たれる. 一方, MS の一卵性双生児における同胞の発症率は 20 ~ 35 % であることから, 環境的要因が MS 発症に重要と考えられる.

環境的要因としては, 感染性因子の関与, 有害物質の関与などが検討されてきた. 感染因子が発症の契機になることは, 疫学研究から示唆されてきた. 最近では, human herpes virus 6 (HHV-6) や *Chlamydia pneumoniae* などの感染と MS との関連が報告されているが, 一般的には感染因子は自己免疫性 T 細胞の活性化に関与すると考えられている. 感染症が病態の本態ではなく, 自己免疫誘発の原因となる場合の機序については, 分子相同性仮説と抗原非依存性活性化が考えられている. 分子相同性は, 自己抗原と配列の類似した外来抗原 (ウイルスや細菌の抗原) が中枢神経髄鞘タンパク質特異的 T 細胞を刺激して自己免疫を起こすという仮説である. T 細胞による抗原認識は, 従来考えられていたほど厳密ではなく, アミノ酸配列が保存されていなくとも, 髄鞘タンパク質特異的 T 細胞を刺激できることが報告されており, 交差反応による自己免疫性 T 細胞の活性化が起こる機会は少なくないと考えられる. 抗原非特異的活性化としては, 感染に伴って産生される炎症性サイトカインや, 抗原提示細胞の活性化などが, MS の発症や再発の誘因になることが推定されている.

MS の病態は, 中枢神経髄鞘タンパク質を認識する自己免疫性 T 細胞が何らかの刺激で活性化され, 炎症性の脱髄を起こす引き金を引くと考えられている. このような炎症を繰り返していくうちに (RRMS), 脱髄の修復の遅延, 神経細胞の障害などが進行するのが 1 つの典型的な経過と考えられている (図 1). 病理学的には, Lassmann らが, PPMS の一部では, オリゴデンドロサイトの 1 次的な障害が原因である可能性があることも報告しており, 病態にも多様性があることが示唆されている⁴⁾. 自己抗原としては, ミエリン塩基性タンパク質

図1 多発性硬化症の代表的な臨床経過とその病態



多発性硬化症の最も典型的な経過は、再発と寛解を繰り返し、やがて進行型に移行する。病態としては、中枢神経の髄鞘蛋白を抗原とする自己免疫性の炎症性脱髄を繰り返し、やがて進行性脱髄・神経細胞死に至ると考えられている。治療法としては、自己免疫性の炎症を抑制することが重要であるが、進行期にはオリゴデンドロサイトや神経細胞の保護や再生を促進する治療についても検討されている。

(MBP) やプロテオリピッドタンパク質 (PLP), ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質 (MOG), ミエリン内接着糖タンパク質 (MAG) などが抗原として注目されてきた。これらは感受性のある系統の動物に免疫することにより実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) を惹起できる。そのほか、S-100 タンパク質, 2', 3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase (CNPase), アルファBクリスタリン, ミエリ

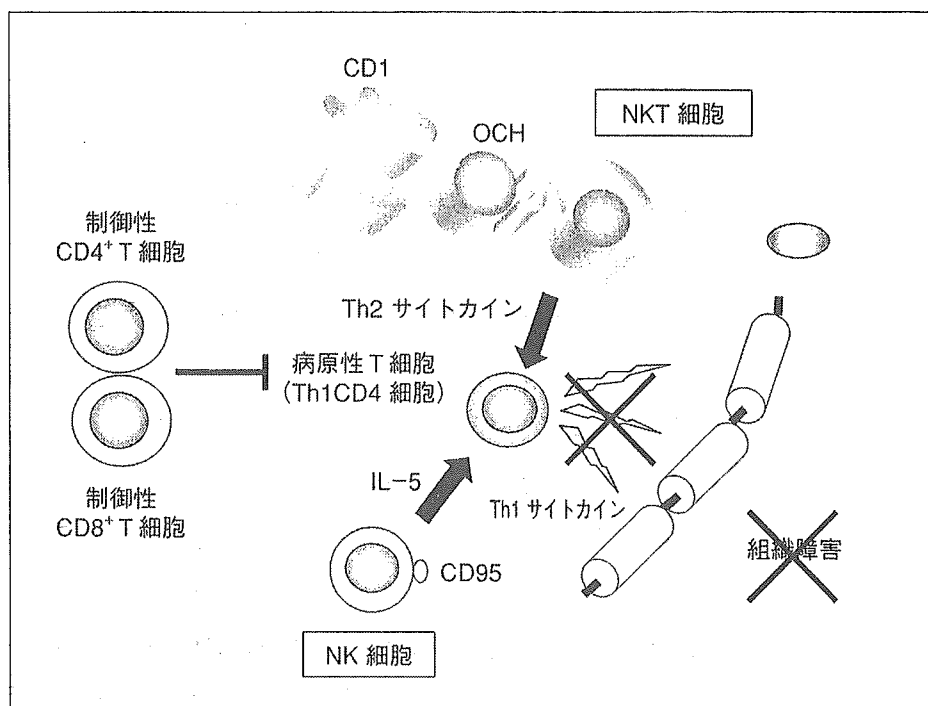
ンオリゴデンドロサイト塩基性タンパク質 (MOBP) なども抗原として報告されているが、どの抗原がどの程度 MS の発症や病態形成に関与するかについては分かっていない。

MS では、抗体や CD8⁺ T細胞の関与についても研究が進みつつあるが、特に CD4⁺ T細胞が重要と考えられている。末梢で活性化され中枢神経系に侵入し、さらにそこで樹状細胞やミクログリアによる抗原提示をうけて活性化されて、炎症を引き起こすと考えられている。マウスやラットに髄鞘タンパク質を免疫すると、MS と類似した病態である EAE が起こるので、MS の動物モデルとして病態解析や治療法の開発研究に汎用されている⁵⁾。CD4⁺ T細胞の重要性は、EAE が髄鞘タンパク質反応性の CD4⁺ T細胞の移入によって起こるが、抗体の移入では起こらないことから推定された。また MS では、CD4⁺ T細胞に抗原を提示する分子である HLA-DR と相関あること、ヒトの HLA-DR2 遺伝子を発現させたマウスを使った研究も CD4⁺ T細胞の重要性を支持するものであった。

CD4⁺ T細胞は、IL-2, IFN γ , TNF α などを産生し、細胞内感染病原体の排除や自己免疫性組織障害に関与する Th1 細胞と、IL-4, IL-5, IL-13, IL-10などを産生して寄生虫排除やアレルギー疾患に関与する Th2 細胞に分類される。Th1 細胞の誘導には、IL-12 が必須であり、Th2 細胞の分化には IL-4 が重要である。Th1 細胞と Th2 細胞はそれぞれ産生するサイトカインを介して拮抗してバランスをとっている。EAE を起こす脳炎惹起性 T細胞が Th1 細胞であることや、ヒトの髄鞘タンパク質特異的 T細胞の多くが Th1 細胞であることから、MS は Th1 細胞が病態形成に重要であると考えられてきた。実際に、MS では IFN γ の投与によって再発回数の増加が見られ、MS の抗原提示細胞では IL-12 の産生が亢進していることが報告されている。また、IFN β やコポリマー I といった再発予防薬が生体内では結果的に Th2 反応を促進する作用があることも、MS の病態悪化に Th1 反応が関与していることを支持している。

T細胞は、これら病態悪化につながる細胞のみではなく、自己免疫を抑制する免疫制御細胞が存在することが動物実験から想定されている (図 2)。CD4⁺CD25⁺ 細胞は免疫抑制細胞として知られ、また

図2 免疫制御性細胞による自己免疫抑制



自己免疫を抑制する細胞として、制御性 CD4⁺ T 細胞、制御性 CD8⁺ T 細胞、NKT 細胞、NK 細胞などが知られている。NK 細胞、NKT 細胞は Th2 サイトカインを産生して、Th1 細胞を抑制することによって寛解維持に貢献していると考えられる。制御性 CD4、CD8 細胞の抑制機序については、詳細は不明である。

CD8⁺ 細胞にも免疫抑制的に働く細胞群があることが報告されているが、これらの細胞が MS でどのような働きをしているかについては現在研究段階である。また、NK 細胞や NK 細胞マーカーを発現する T 細胞である NKT 細胞は、免疫調節細胞として注目されている(図2)。NKT 細胞は、多型性のない CD1d 分子に提示される糖脂質を抗原として認識し、刺激によって大量のサイトカインを速やかに産生するユニークな細胞である。抗原の性質や、サイトカインなどの周りの環境によって、Th1 サイトカインも Th2 サイトカインも産生することができる。MS の寛解期では、NKT 細胞の中でも、Th1 サイトカイン産生や細胞障害活性を持つ CD4⁻CD8⁻ の DN-NKT 細胞は減少しているが、Th2 サイトカインを産生する CD4⁻NKT 細胞は比較的保たれていて、Th2 サイトカインをより産生する傾向がある。このことから、NKT 細胞は MS の寛解期には、Th1 細胞を抑制していると考えられる⁶⁾。動物実験では、NKT 細胞を刺激して、Th2

サイトカインを選択的に出させるような合成糖脂質リガンド (OCH) を投与すると, MS のモデルである EAE が抑制され⁷⁾, NKT 細胞は新しい治療薬開発の標的の1つとして注目されている. NK 細胞は, 寛解期には CD95 の発現の高い症例が見られ, これらの症例の NK 細胞では IL-5 の産生が亢進していること, 末梢血から NK 細胞を除去して MBP で刺激をすると, IFN γ 産生細胞が増加することが報告されていることから, NK 細胞も MS の寛解の維持に積極的に関与している可能性がある⁸⁾⁹⁾.

RRMS が SPMS にいたる機序については, 詳細は分かっていないが, SPMS では炎症はむしろ弱く, 脱髄や神経細胞壊死が進行すると考えられている. MS では, 脱髄後の髄鞘の再生が遅いと言われているが, これは度重なる脱髄刺激によりオリゴデンドロサイト前駆細胞 (OPC) の絶対数が不足してしまう可能性, ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質 (MOG) のような OPC の膜抗原に対する抗体により OPC が傷害される可能性, 慢性期の病変部位でおこるグリオシスが髄鞘再生を阻害するなどの可能性が考えられている.

MS では, 新規治療が積極的に試みられ, その経過を通して病態に関する多くの知見を残してきた. 急性期の治療としては副腎皮質ステロイドのパルス療法が主体である. 寛解期の治療としては, ステロイドや免疫抑制剤の長期投与による再発予防効果には論議があり, 近年では I 型 IFN や glatiramer acetate (コポリマー I) が欧米で使用されている¹⁰⁾. IFN は, ウイルス感染などによって誘導されるサイトカインで, I 型 (IFN α , IFN β) と II 型 (IFN γ) に大別される. MS がウイルス性疾患ではないかと考えられ, 1980 年代前半には抗ウイルス療法として, IFN が投与された. IFN γ 投与では再発が増加したが, I 型 IFN の投与では MS の抑制効果が見られたことから, IFN β が治療薬として使われるようになった. この結果は, IFN の効果は, 抗ウイルス作用ではなく, 免疫調節作用によること, MS では Th1

サイトカインが増悪因子となりうることを示唆した。I型IFNの作用機序としては、マクロファージや樹状細胞などの抗原提示細胞のIL-12産生の抑制と、それを介したT細胞によるIFN γ の産生抑制、メタロプロテナーゼ2,9の抑制によるリンパ球の中樞神経系への浸潤阻害などが報告されている。IFN β は、RRMSにおける再発回数を約30%減少させ、神経症状の進行を抑制することが報告されている。しかし、自己注射が必要で、発熱などの副作用も少なくなく、無効例もあることから、新たな薬剤の登場が待たれていることも事実である。

Glatiramer acetate（コポリマーI）は、アラニン、チロシン、グルタミン酸、リジンからなるさまざまな配列を含んだオリゴペプチドの集合体である。MBPで良く使用されているアミノ酸をもとに、はじめはEAEを惹起するペプチドとしてデザインされたが、実際にはEAEを抑制することが分かり、MSの治療薬として欧米で使用されるようになった。作用機序として当初はMBPのMHC結合に競合すると考えられたが、コポリマーIで治療を受けた患者では、glatiramer acetateとMBPにも交差反応するTh2細胞が誘導されており、病態抑制機序としてはTh1/Th2のバランス調節が重要なのではないかと考えられている。コポリマーIはIFNよりも副作用が少なく、経口剤もあるが、日本では承認されていない。これら再発予防に効果のある2種の薬剤は、いずれも自己抗原反応性T細胞の反応をTh2に偏倚させていることから、Th1/Th2バランスをTh2に傾けることは、治療戦略の1つとして有効であることが確認された。

これらの治療は、繰り返す炎症を抑制することによって、SPMSへの移行を抑制しようとするものである。では、進行型についての治療はどうであろうか。現在、mitoxantroneが有効であることが注目され、欧米で使用されている。mitoxantroneは、anthraquinone系抗癌薬であり、DNA複製を阻害する。総投与量に制限があることなどから、主に進行型に用いられている。欧米では、自己幹細胞移植も試みられ、有効性が報告されている。その抑制機序としては、移植後にT細胞のレパトアが変化し、病態が抑制されることを示唆する結果が報告されている¹¹⁾。これらの治療法は、リンパ球を標的としていることから、進行期に炎症細胞浸潤が減少している状態でもリンパ球が病

態に関与していることが示唆される。その他、進行型にはシュワン細胞移植や神経幹細胞移植などの可能性も研究されている。

現在、抗 CD25 抗体や抗 CD40L 抗体などのさまざまな免疫応答を調節する生物製剤の開発がさかんに行われているが、これまで試されて、治療薬まで達しなかったものについても、治験の過程を通して多くの情報を得た。T細胞の中樞神経への浸潤を抑制する抗 VLA-4 抗体は、その有効性から新薬として最も期待されていた。しかし、IFN β との併用で、致死的な副作用である進行性多巣性白質脳症を発症した症例が出たため、現在一時使用中止になっている。しかしその効果の高さは MS の病態におけるリンパ球の重要性を再確認させるものであった。脳炎惹起性 T細胞の抗原となるペプチドの一部を変えた変異ペプチド (Altered peptide ligand: APL) は EAE を抑制することから、ヒト MBP の 83-99 残基を変えた APL が MS 患者に投与され、抗原特異的治療として注目された。Th2 偏倚を誘導できた症例もあったが、一部の患者で MBP 特異的 T細胞の著しい増殖を認めて再発を誘導してしまった。またペプチド投与によりアレルギー反応が見られる例があった。これらのことから、髄鞘抗原特異的 Th1 細胞の病態への関与を確認するとともに、ペプチド治療の困難性を示す結果となった。クローン病や関節リウマチでその有効性が高く評価されている抗 TNF 療法は、初めに MS で試されたが、むしろ悪化し中止された。リウマチやクローン病は、Th1 優位の臓器特異的自己免疫疾患として病態の類似性が指摘されてきたが、抗 TNF 療法の失敗は中枢神経の組織特異性をあらためて示す事例となった。

免疫学の進歩により、病態解明と新規治療法の開発は盛んであるが、診断・治療両面において、いまだ決定的なツールはなくさらなる研究が必要である。また、MS は自己免疫疾患としての病態、治療研究が重要であることは疑いないが、オリゴデンドロサイトの再生を促す研究など、進行型の治療法開発に向けても今後さらなる発展が期待される。

文 献

- 1) Sospedra M. et al: Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 23: 683-747, 2005.
- 2) Hafler D A, et al: Immunologic mechanisms and therapy in multiple sclerosis. *Immunol Review* 144: 75-107, 1995.
- 3) 小野寺淳一, 他: わが国の多発性硬化症の病型. *Clin Neurosci* 22: 798-799, 2004.
- 4) Lucchinetti C, et al: Heterogeneity of multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 47: 707-717, 2000.
- 5) Kuchroo V K: T cell response in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). *Annu Rev Immunol* 20: 101-123, 2002.
- 6) Araki M, et al: Th2 bias of CD4+ NKT cells derived from multiple sclerosis in remission. *Int Immunol* 15: 279-288, 2003.
- 7) Miyamoto K, et al: A synthetic glycolipid prevents autoimmune encephalomyelitis by inducing Th2 bias of natural killer T cells. *Nature* 413: 531-534, 2001.
- 8) Takahashi K, et al: Natural killer type 2 bias in remission of multiple sclerosis. *J Clin Invest* 107: R23-29, 2001.
- 9) Takahashi K, et al: The regulatory role of natural killer cells in multiple sclerosis. *Brain* 127: 1917-1927, 2004.
- 10) Hhfeld R, et al: Autoimmune concepts of multiple sclerosis as a basis for selective immunotherapy: From pipe dreams to (therapeutic) pipelines. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 14599-14606, 2004.

Multiple Sclerosis

Sachiko Miyake

Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, NCNP

特集 アルツハイマー病研究の最前線—基礎と臨床

アルツハイマー病とミクログリア*

秋山 治彦**

ミクログリアは脳病変において活性化し、病的産物の貪食・処理にたずさわる。アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) 脳におけるミクログリア活性化には、神経細胞障害性というマイナスの面と、A β 沈着除去というプラスの面がある。AD 脳ではアミロイド β 蛋白質 (A β) 沈着の処理が難しく、かつ A β が新たに産生され沈着し続けるため、他の変性疾患に比べてミクログリアの反応はより高度で長期間持続する。ミクログリア活性化を中心とする炎症反応は、周囲の神経細胞を障害すると考えられ、ミクログリアの機能を抑制する治療が検討されている。一方、逆にミクログリアをさらに活性化させて、A β 沈着除去の促進をはかるべきだとの考えもある。実際、AD 剖検脳標本において、ときに、不完全脳虚血などにより、合併症のない AD よりもミクログリアの活性がやや高まった状態で A β 除去が成功している部位を見出すことができる。脳の免疫・炎症抑制的な環境において、どの程度の活性化がどのくらいの期間続くと神経細胞に重大な障害を引き起こすのか、また神経細胞を障害しない範囲で A β 沈着除去の効率を高めるにはどうしたら良いのか、といった点が、AD の治療を考える上で今後の研究課題である。

キーワード：アミロイド β 蛋白質除去、神経炎症、神経毒性

I. ミクログリアという細胞

20世紀の初め頃、del Rio Hortega とその弟子の Penfield は、新しく開発した鍍銀染色を用いて、脳組織標本におけるミクログリアを観察し、この多様な形態を示す小型の細胞が、脳における貪食細胞であるという結論に達した。彼らは、ミクログリアが病変部位においてアメーバ様の細胞、さらには円形のマクロファージへと形を変化させ、異物や壊死組織を貪食・処理すると考えた (Penfield, 1925)。しかし、その後、ミクログリアの由来や働きについて多くの異論が出され、論争は1980年代まで続くことになる。免疫組織化学染色の出現前は、脳組織標本におけるミクログリアの同定が難しかったこと、脳病変によっては、他の

臓器と同様、血液単球が進入してマクロファージとなる場合があること、などが混乱の原因と思われる。今日では、かなりの問題において一応のコンセンサスが得られているが、それでもミクログリアの起源、脳病変に出現する活性化ミクログリア・脳マクロファージと、血液単球・脳在在 (静止型) ミクログリア・周細胞 (pericyte) や間藤細胞などの血管周囲細胞、さらには髄膜マクロファージなどとの関係など、完全に解明されたとは言えない部分も残っている (Gehrmann, 1995)。

ミクログリアは現在、骨髄球系細胞と同じ系統の細胞が、個体発生において骨髄が形成される時期と前後して脳に進入し、定着すると考えられている。病変のない脳では小さな細胞体と枝分かれした細長い突起を

2005年3月3日受稿

* Alzheimer's disease and microglia.

** 東京都精神医学総合研究所老年期精神疾患研究部門 (〒156-8585 東京都世田谷区上北沢 2-1-8) Haruhiko AKIYAMA : Department of Psychogeriatrics, Tokyo Institute of Psychiatry, 2-1-8 Kamikitazawa, Setagaya-ku, Tokyo 156-8585, Japan.

0001-8724/05/Y500/論文 JCLS

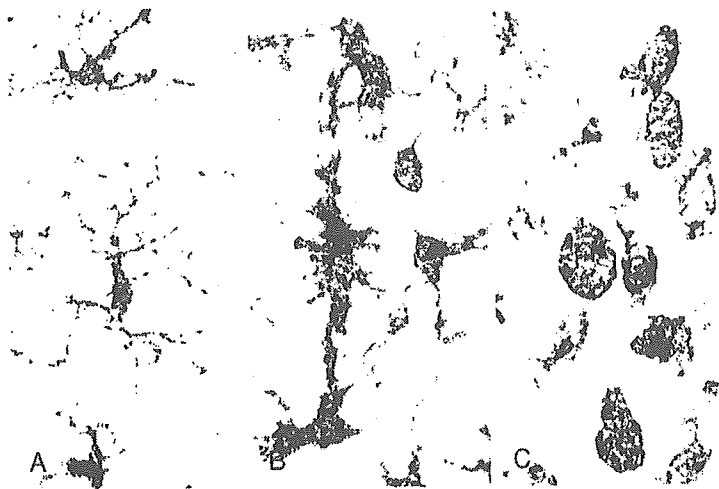


図 1 ミクログリアの形態変化 (ヒト剖検脳標本の補体受容体 CR3 の免疫組織化学染色)

A: 正常脳の静止型ミクログリア, B: アメーバ様の形態を示す活性化ミクログリア, C: 脳マクロファージ。

多数もち、静止型ミクログリアと呼ばれる (図 1A)。骨髓キメラを用いた実験では、長期にわたる観察にも関わらず、骨髓由来の細胞 (単球) と脳在住ミクログリアとの入れ替わりが認められたのは、血管周囲に限られていたと報告されている (Hickey, 1988)。したがって、ミクログリアの大部分は脳において増殖・維持されていると思われる。肝 Kupfer 細胞、破骨細胞、皮膚 Langerhans 細胞など、多くの組織にマクロファージとよく似た機能をもつ貪食細胞が存在するが、ミクログリアは脳における貪食細胞である。

II. 脳病変におけるミクログリアの活性化

脳病変が発生すると、病変周囲の静止型ミクログリアはアメーバのように形態を変化させるとともに (図 1B, 1C)、場合によっては病変部位に遊走する (Akiyama, 1994)。このように病変に反応して変化したミクログリアは、脳で観察される活性化ミクログリアのうち少なくとも相当な部分を占めると推測される。ミクログリアは活性化によってアメーバ様に形態が変化することに加えて、様々な蛋白質・因子の産生が亢進し、また活発な貪食作用を示す。この時、病変による組織破壊の強さによっては、血液から単球が脳に浸潤してマクロファージとなり、形態や表現型からは、脳在住ミクログリアに由来する活性化ミクログリアとの区別がつかなくなる。活性化ミクログリア・脳マクロファージは、HLA-DR をはじめとする主要組織適合抗原、Fcγ 受容体、補体受容体、スカベンジャー受容体など多数の膜蛋白を発現している (McGeer, 1995)。また貪食や活性化に伴い酸素消費が著しく高まり、活性酸素が生成される。

活性化ミクログリアの出現は多くの脳病変で認められるが、活性化の程度や細胞数、それらの経時的変化などは、病変の強さや広がり、時間経過、原因などに

よって異なる。また活性化ミクログリアは静止型ミクログリア、血管周囲細胞、髄膜マクロファージ、血液単球など、部位や病変の性質によって異なる細胞集団に由来する可能性がある。さらに、静止型ミクログリア自体が均一な細胞集団かどうかという点についても、今のところ結論は得られていない (澤田, 1995)。たとえばヒト脳ミクログリアでは凝固第 XIII 因子発現の有無は、活性化に関わりなく一部のミクログリアに限って認められるが (図 2A) (Akiyama, 1995)、これはミクログリアが表現型の違いによって複数の亜集団に分けられることを示唆する。このような違いは脳病変におけるミクログリアの役割とも関連する可能性があり、たとえば活性化に伴って neurotoxic な作用を示すミクログリアと、neuroprotective な作用を示すミクログリアが存在するのではないかといった議論にも結びつく。単離培養されたミクログリアの亜集団で神経細胞死誘導性の有無が異なっているが、両者に NADPH oxidase の蛋白量に違いが認められなかったといった報告などもあり (Vilhardt, 2002)、機能の違いと細胞集団との関係はまだ今後の研究課題である。

III. アルツハイマー病脳におけるミクログリア活性化

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) 脳では、皮質・白質の広い範囲において活性化ミクログリアが認められ、その分布はマクロレベルで AD 病変の分布と一致する。AD 脳に特徴的な点は、神経細胞脱落や神経線維変性に反応して活性化しているだけでなく、老人斑のアミロイド β 蛋白質 (amyloid β-protein: Aβ) 沈着や、神経細胞が死滅して細胞外に不溶性沈着物として取り残された神経原線維変化 (ghost tangle) の除去のために、ミクログリアが活性化していることである。Aβ 沈着や ghost tangle では補体系が活性化さ

れている (Akiyama, 2000a)。これらの病的産物では補体によるオプソニン化が生じて、補体受容体をもつミクログリアによる貪食除去が促進されていると考えられる。一般に貪食細胞は異物の貪食によって活性が亢進するが、培養細胞を用いた実験で補体受容体へのリガンド結合自体がミクログリアを活性化することも知られている。しかし、A β 沈着や ghost tangle などの“アミロイド”の構造をもつ病的産物は、貪食後の細胞内での分解・処理が難しく、ミクログリアによる除去は部分的にしか成功しない。その結果、これらの沈着物の周囲ではミクログリア活性化が長期間続くことになる。

AD 脳組織標本でミクログリアを観察すると、老人斑において活性化ミクログリアが複数集まって塊状をなしているのが観察される (図 2B) (Haga, 1989; Itagaki, 1989)。この老人斑ミクログリアでは MHC class I, class II 抗原をはじめとして、様々なマクロファージ関連蛋白質の発現が亢進している (McGeer 1995; Akiyama, 2000a)。前述のように A β 沈着や ghost tangle において生じた補体の活性化フラグメントがミクログリアを活性化させていると考えられるが、*in vitro* の実験では、A β が培養ミクログリア・ミクログリア様細胞に直接作用して活性化させるという報告が多数なされている。そのような研究では培養ミクログリアに A β を添加すると、IL-1, TNF- α , 活性酸素, NO などの産生増加や、神経細胞とともに培養した場合の神経細胞障害性の亢進が生じることが示されている。このような刺激伝達を担うミクログリア細胞膜表面の A β 結合蛋白質候補として、スカベンジャー受容体 (scavenger receptor: SR) (Khoury, 1996; Paresce, 1996), advanced glycation endproduct: AGE 受容体 (Yan, 1996) などが挙げられている。ただ、これまでのところ、*in vitro* で観察される A β 自体による直接のミクログリア活性化が、脳において実際に生じているという証拠は得られていない。

IV. AD の病理プロセスにおけるミクログリアの役割

AD の病理プロセスにおいてミクログリアが果たしている役割については、いくつかの異なる考え方が存在する。老人斑のミクログリア活性化が長期間続いていること、そこでは補体活性化をはじめ様々な慢性炎症反応が生じていることから、まず、ミクログリアが神経細胞を障害しているのではないかと推測された (McGeer 1995; Akiyama 2000a)。現在、AD の病理プロセスにおいて一次的な変化は A β の異常であると考

えられていて (A β 仮説)、神経原線維変化の形成や神経細胞変性はその結果として生ずるとされる。現時点における A β 仮説の問題点は、A β が神経細胞を障害する機序が明らかになっていないことであるが、A β 沈着に伴うミクログリア活性化と炎症反応がその機序であるとするのが、A β -神経炎症仮説ともいべき考え方である。このように、ミクログリア活性化による神経細胞障害がはじめに注目されたが、90 年代後半以降、ミクログリアが A β を除去する働きが指摘されるようになった。ミクログリアによる A β 除去には、活性化を伴う経路と伴わない経路が存在すると思われるが (Akiyama 1996a, 1996b, 1999, 2000b, 2004)、前者については A β ワクチンの作用機序 (Schenk, 1999) と考えられたことから、最近特に注目が集まっている。これらミクログリア活性化のマイナス面とプラス面については次項以下で詳しくふれる。

このほか、AD ではミクログリアの神経細胞保護作用の機能障害が生じているのではないかと考える研究者もいる (Streit 2004)。ミクログリアは成熟細胞であるが、病変の発生に反応して分裂増殖する。培養ミクログリアを GM-CSF などの成長因子で刺激し分裂させるとテロメアの短縮が生じるが、これはミクログリアが活性化・分裂を繰り返すことで加齢することを意味しており、そのような病態が持続する AD では、ミクログリアの老化促進による機能低下が神経細胞変性を引き起こす、との主張である。まだ新しい考え方で、多数の研究者による支持が得られているわけではないが、今後さらに検討を加えていく必要はあると思われる。

V. A β の神経細胞障害性と活性化ミクログリア

AD 脳におけるミクログリア活性化は、神経細胞の変性や A β 沈着などの病的産物の蓄積が引き金となっており、その点では脳における生体防御機構の正常な反応といえることができる。しかし、ミクログリアの活性化は炎症性サイトカイン、補体、活性酸素などの産生を伴う。末梢臓器では、マクロファージなどの炎症細胞の活動が、病理機序の中心をなす疾患がいくつか知られている。関節リウマチや痛風のほか、肝肺、アスペスト肺、ブレオマイシンによる肺線維症では肺マクロファージが、またエンドトキシンや四塩化炭素などによる肝障害では Kupffer 細胞や浸潤マクロファージが組織障害性に働くと考えられている (Laskin 1995)。これらの病態に共通しているのは、原因は様々であっても、それによって引き起こされる炎症反応が周囲の健全な組織を破壊する、という点であ

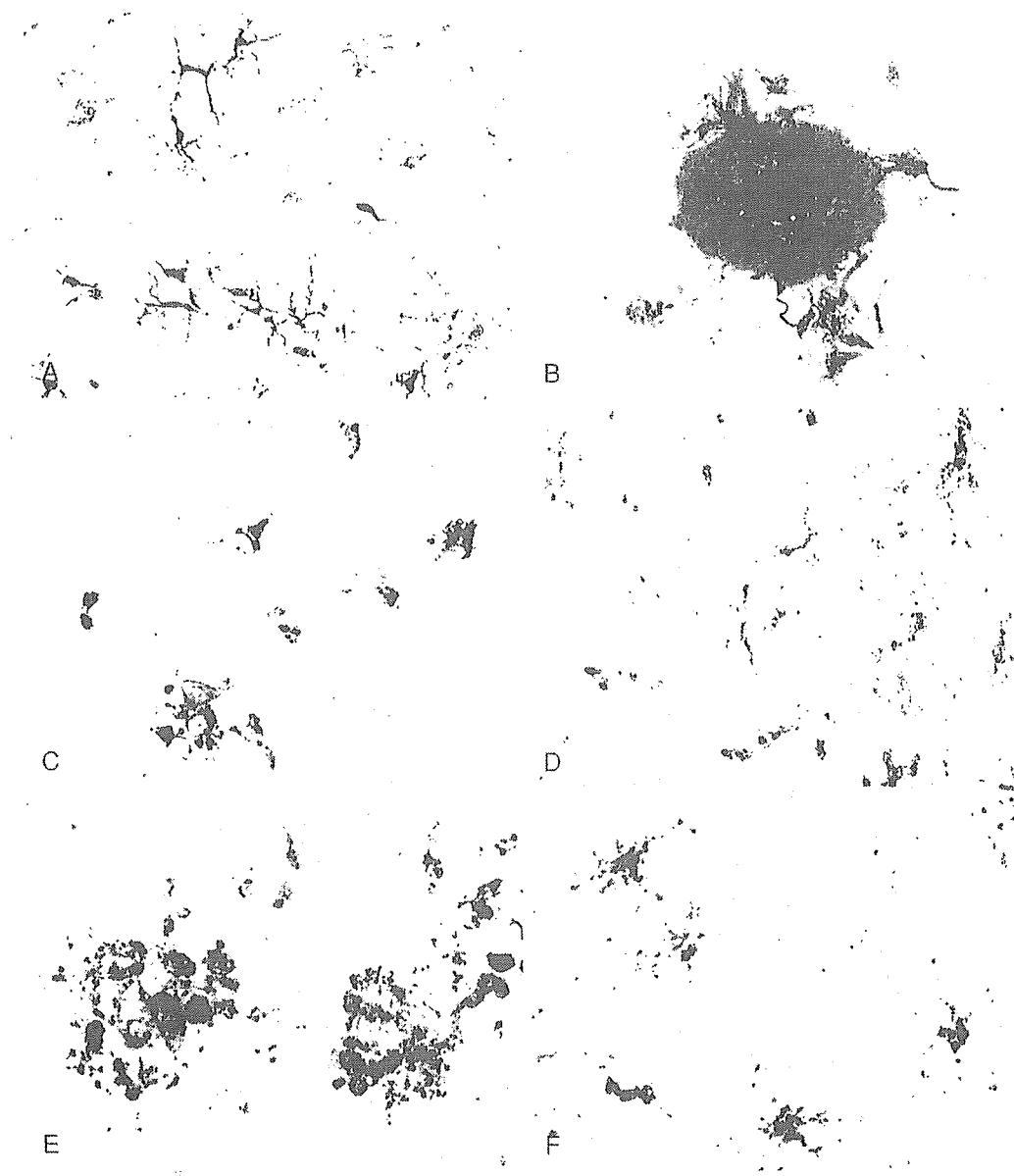


図 2

A: 凝固因子 FVIIIa 陽性ミクログリア (黒)。茶色は FVIIIa 陰性/HLA-DR 陽性ミクログリアを示す。B: アルツハイマー病老人斑。A β (赤), 活性化ミクログリア (HLA-DR: 黒), アストロサイト (GFAP: 茶) の三重免疫組織化学染色。C: 一次培養ラットミクログリア (CR3: 茶) による培養液中の A β 取り込みと A β の細胞内蓄積 (黒)。D: 非アルツハイマー病高齢者剖検脳に認められた A β 顆粒 (黒) 陽性ミクログリア (HLA-DR: 茶)。周囲の細胞外沈着は amorphous で、いわゆるびまん性老人斑よりもさらに早期の A β 沈着であると考えられる。E: 虚血例において観察された崩壊過程の老人斑。A β 沈着の大部分はミクログリア細胞体内に認められる。A β (黒)/ミクログリア (HLA-DR: 茶) 二重染色。F: ラットミクログリアによる末梢型ベンゾジアゼピン受容体 (PBR) 発現。PBR (黒)/ミクログリア (CR3: 茶) 二重染色。

る。老人斑におけるミクログリアの反応は、通常の壊死組織の除去などとは異なり、非常に長い期間、同じ部位で持続している。この長期間にわたる炎症性組織反応が老人斑周囲の脳組織、特に神経細胞に対して障害を与えることは容易に想像できる。実際、老人斑変

性神経突起はミクログリア活性化を伴う A β 沈着にのみ認められ、ミクログリア活性化を伴わないびまん性の A β 沈着には認められない。A β の神経細胞障害性と考えられているプロセスに、活性化ミクログリアが関わっている可能性は高いと思われる。



図 3 ヒト別検脳における COX 発現

A: COX-1 陽性ミクログリア。B: COX-1 陽性海馬錐体細胞。C: COX-2 陽性海馬錐体細胞(虚血・痙攣重積合併例)。

剖検脳組織標本において、ミクログリアの活性化や炎症性因子の老人斑への沈着が明らかにされたのを受けて、*in vitro* における活性化ミクログリアの神経細胞障害性を示した論文が多数発表された。それらの多くは、ミクログリアやミクログリア様細胞を A β で刺激して炎症性因子の産生増加や、共培養した神経細胞の細胞死を観察したり、その過程で機能する細胞内情報伝達系について調べたりしたものである (Akiyama 2000a)。その際にミクログリア細胞膜上の A β 受容体が話題となったことは前述した。また、抗炎症剤を添加してミクログリアの活性化やそれに伴う神経細胞障害性が抑制された、との研究もある (Hoozemans, 2001; Craft, 2004)。しかし、これらの研究結果から *in vivo* で生じている病理プロセスを推測するには注意を要する。たとえば、株化細胞を用いた場合はもちろんであるが、一次培養ミクログリアを用いたとしても、実際の脳におけるミクログリアとは細胞の性質が大きく違っている可能性がある。さらに、脳ではミクログリアの活性や炎症性因子の働きは、アストロサイトや神経細胞による炎症抑制機構によって厳密に制御されているが、培養下ではそのような微小環境の再現は困難である。*In vivo* の実験は治療法開発へのステップとして重要であるが、得られた知見を動物モデルや患者脳を用いて確認していく努力が必要であろう。

VI. 非ステロイド系抗炎症剤とミクログリア

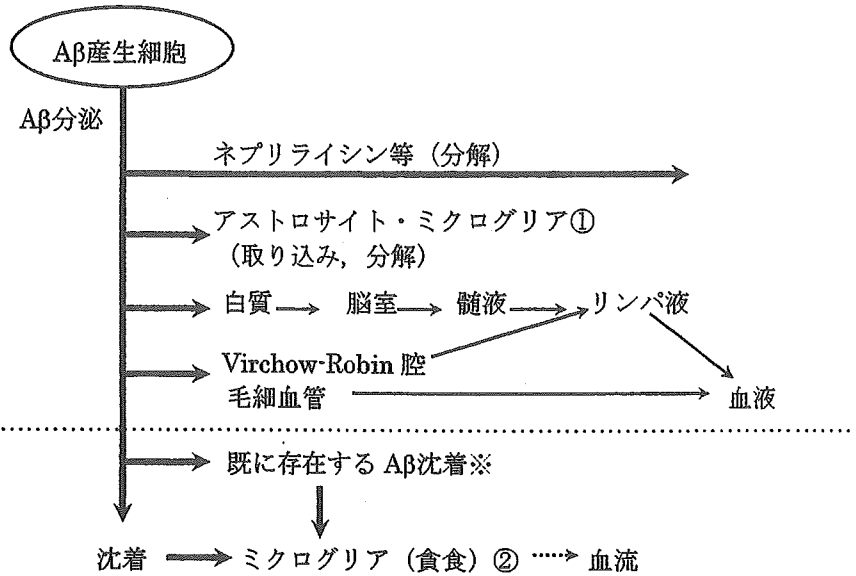
A β の神経細胞障害性に炎症性機序が関わっているという視点から、非ステロイド系抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) の長期投与が AD の発症を抑制するのではないかと、という仮説が出

され (McGeer, 1990)、多くの疫学調査がその仮説を支持する結果を示した (McGeer, 1996)。しかし、これまでのところ AD 患者への NSAIDs の試験的投与はうまくいっておらず、その一方で、一部の NSAIDs に A β 42 産生を抑制する作用があることが見出されて、AD に対する NSAIDs 投与は、現在、その作用機序も含めて再検討の段階にある (本特集、森原論文参照)。

培養ミクログリアの神経細胞障害性を NSAIDs が抑制することは前述したが、NSAIDs の脳病変への適用という点では、NSAIDs の標的酵素であるシクロオキシゲナーゼ (cyclo-oxygenase: COX) の脳実質における発現が、末梢臓器とは若干異なっていることを考慮する必要がある。COX には恒常的に発現されている COX-1 と、炎症に伴い発現が亢進する COX-2 という 2 つのアイソザイムが知られている。古典的な NSAIDs が、割合は様々であるが COX-1, COX-2 の両方を抑制するのに対して、現在、炎症に関わる COX-2 を選択的に抑制する NSAIDs が、COX-1 抑制に伴う胃腸障害が少ない薬剤として注目されている。脳においても、発現レベルが一定の COX-1、反応性に発現が亢進する COX-2 という図式は同じである (Yasojima, 1999)。しかし COX-1 は、ミクログリア (図 3A) (Yermakova, 1999; Schwab, 2000) と一部の神経細胞が (図 3B) 発現しているのに対して、COX-2 は神経細胞が痙攣や、虚血などのストレスに反応して発現する (図 3C) (Yamagata, 1993; Nogawa, 1997; Oka, 1997; Pasinetti, 1998)。神経細胞による COX-2 発現は興奮性神経伝達に関わっているとも言われ、ミクログリアにおける COX-1 の機能も含めて、NSAIDs による脳での COX 抑制の影響は今後の検討課題である。

図 4 現在想定されている A β の除去経路

点線から上は生理的に生じているが、下は老化や AD の場合にのみ生じる。
 ※先行 A β 沈着が存在する場合、新たに分泌された可溶性 A β は選択的に既存の A β 凝集塊・アミロイド線維の上に沈着する傾向がある。これは A β の除去経路とは言えないが、細胞外の可溶性 A β 濃度（したがって他の A β 除去経路）に影響を与える可能性があるため、ここに含めた。



VII. A β の産生と除去

A β 産生は AD の有無や年齢に関わりなく生じているが、正常脳では A β は適切に除去されて脳に蓄積することはない。また AD の重症度、経過年数、脳萎縮や神経細胞消失の程度と A β 沈着の量との相関は必ずしも明瞭ではなく、AD 脳においても A β の産生・沈着と除去は、並行して生じていると考えられている (Hyman, 1993)。産生された A β が脳から取り除かれる経路は多数あり、どの経路がどのような割合で働いているかは A β の存在様式や脳の部位によって異なると思われる。図 4 は A β が細胞外に分泌された後、脳から除去される経路を示している。まだ推測の部分も多く、A β 除去において各々の経路が占める割合なども不明である。点線から上が正常脳における A β 除去機構を、下が AD 脳で細胞外 A β 沈着を伴う場合に働く除去機構である。ミクログリアはこの A β 除去経路の中で、二通りの役割を果たしていると考えられる (Akiyama, 2000b)。A β が細胞外に出た後、凝集・不溶化する前に、ミクログリアおよびアストロサイトにより取り込まれて分解される経路 (図 4-①) と、細胞外 A β 沈着がいったん形成された後、凝集・線維化した A β をミクログリアが貪食除去する経路 (図 4-②) である。

VIII. ミクログリアによる A β の取り込み

ミクログリアは細胞外可溶性 A β を細胞内に取り込む機構を持っている。培養細胞を用いた実験では、取り込みが細胞内での分解よりも速いため、培養液中の A β 濃度が上昇して取り込みが分解の能力を超える

と、顆粒状の細胞内 A β 蓄積として観察されるようになる (図 2C)。AD 例剖検脳でも、しばしば細胞内に顆粒状の A β 蓄積を伴うミクログリアやアストロサイトが出現する (Akiyama, 1996b)。症例により、また部位により出現頻度は様々であり、老人斑との空間的な関係がある場合もない場合もある。中にはびまん性 A β 沈着よりもさらに早い段階のものと思われる amorphous な A β 沈着に伴うものもある (図 2D) (Akiyama, 1999)。細胞内 A β 蓄積を伴うグリア細胞の出現は、剖検の時点における細胞外可溶性 A β の濃度や A β 結合蛋白質・脂質の影響を受けられると思われる。細胞内に A β 蓄積を伴うミクログリアやアストロサイトには静止型の形態・表現型を持つものが多く、このタイプの A β 取り込みはそれ自体ではグリア細胞の活性化を引き起こさないようである (Akiyama, 1999)。ここで問題となるのは、大量の細胞外 A β 沈着が存在しているにも関わらず、このような細胞内 A β 蓄積を伴うグリア細胞が少ない AD 例が相当数ある点である。これがグリア細胞による可溶性 A β 除去機構の機能不全を示しているのであれば、その原因がグリア細胞にあるのか、あるいは細胞外の A β と結合してグリア細胞への取り込みを阻害する蛋白質あるいは脂質等にあるのかは別として、AD の発症に結びついている可能性がある。

ミクログリアの A β 取り込みやそれに関わるグリア細胞膜上の A β 結合蛋白質 (受容体) については、培養細胞を用いた研究が多数発表されている。スカベンジャー受容体 (SR) は脳実質では一部のミクログリアが発現しており (Honda, 1998)、ミクログリアが A β を取り込む際の受容体の候補である。しかし、APP トランスジェニックマウスで SR をノックアウトしても、

A β 沈着の程度に変化は生じないことが報告されている(Huang, 1999)。これに対して, SRにはclass A, class Bの2種類があり, class-A SRをノックアウトした場合はclass-B SRがA β との結合を介するようになるという意見もある(Husemann, 2001)。 α 2-マクログロブリン受容体(α 2-macroglobulin receptor: α 2-MR)/LDL受容体関連蛋白質(LDL receptor related protein: LRP)は脳では神経細胞, アストロサイト, ミクログリアなどが発現しており, 特にAD脳ではグリア細胞による発現, 亢進が知られている(Tooyama, 1993)。A β が α 2-MR/LRPのリガンドであるアポリポ蛋白質-Eや α 2-マクログロブリンと結合して細胞内に取り込まれるとする報告がある(Cole, 2000; Verdier, 2004)。ミクログリアに取り込まれたA β はライソゾームで分解されるが(Ard, 1996), 一部は再度細胞外へ分泌されるという(Chung, 1999)。

IX. ミクログリアによるA β 沈着の貪食除去

ミクログリアはいったん凝集・沈着しアミロイド線維を形成したA β であっても, それを脳から除去する働きを持っている(図4の点線以下)。これは最も典型的には, ADの大脳皮質に脳梗塞を合併した部位で, 活性化ミクログリア・脳マクロファージの機能として観察される(Wisniewski, 1991; Akiyama, 1996a)。このような病変では壊死組織とともにA β 沈着が貪食処理される。高齢者の剖検脳組織標本には, しばしば様々な程度や時期の小虚血病巣や低酸素症による変化が認められ, そこではミクログリアがその病変に応じて様々な程度に活性化されている。AD例においてそのような部位を観察していると, 中にニューロピルが保存され神経細胞も虚血性変化を示しながらも残存しているような不完全虚血病変で, A β 沈着・老人斑が減少あるいは消失している部位を見いだすことができる(図5)(Akiyama, 2004)。この場合, ミクログリア活性化の原因は重要ではなく, たとえば動物モデルの場合, LPS投与によるミクログリア活性化がA β 沈着を減少させることが知られている(Herber, 2004)。A β ワクチンの投与を受けて脳炎を合併した症例の剖検報告において, 部位によってA β 沈着の量が大きく異なっていたことが報告されたが(Nicoll, 2003), A β 沈着がほとんど消失している部位と大量に残存している部位とが近接して認められる, という点からは, このA β 沈着の減少が, ワクチンによる全脳的な効果よりも, 脳炎に伴う局所的なミクログリアの高度活性化の結果であることが示唆される。

合併病変のないAD脳でも, 大部分の老人斑におい

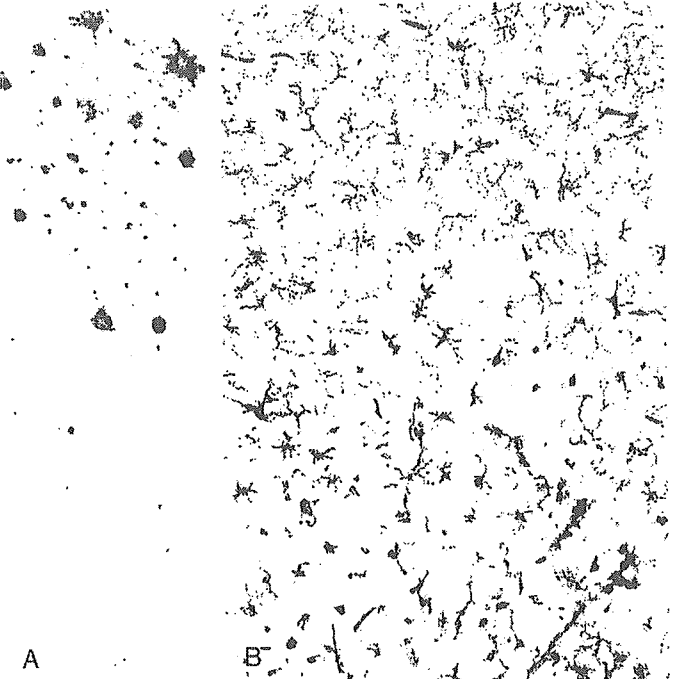


図5 AD大脳皮質に認められた小さな出血性梗塞周囲の ischemic penumbra

A: A β 染色, B: 補体受容体 CR3 によるミクログリア染色。ミクログリアが活性化している視野下半分ではA β 沈着がほとんど認められないが, ニューロピルは保たれている。

てA β 沈着の一部は活性化ミクログリアの細胞体内に局在している。これをミクログリアがA β 沈着を生成しているのとらえる研究者も一部にいたが(Wegiel, 2000), おそらくはミクログリアがA β 沈着を貪食処理しようとしている像であると思われる。ミクログリアに貪食されたA β は, アミノ末端側の免疫反応性が消失する(Akiyama 1996a, 2000b)。筆者の観察では, 虚血や低酸素症などの合併によるミクログリア活性化に伴って, 老人斑におけるミクログリア細胞体内の, したがってアミノ末端側を欠くA β の割合が増加し, 細胞外A β 沈着が減少する(図2E)。おそらく合併症のないAD例においてもA β 沈着は活性化ミクログリアによって持続的に除去されてはいるが, 新たなA β の沈着が除去を上回っているために, 老人斑が形成・維持されるのであろう。何らかの要因によってミクログリアの活性が亢進し, A β を貪食・処理する能力が新たなA β 沈着の量を超えると, 老人斑は徐々に消失していくと考えられる。APPトランスジェニックマウスにおいて, A β 沈着が始まった後でもワクチンが有効であったのは, A β 沈着がこのような動的バランスの上に存在しているからであると思われる。

X. 活性化ミクログリアの画像化

本稿の目的からは少し離れるが、最後に活性化ミクログリアの画像化について少しふれておく。ミクログリアの活性化はそこに活動的な病変が存在することを意味しているので、画像診断によってミクログリア活性化を検出できれば、ADの場合、脳萎縮が生じる前、さらには神経細胞障害による脳代謝低下が生じる前に病変分布をとらえることが可能になる。末梢型ベンゾジアゼピン受容体 (peripheral-type benzodiazepine receptor: PBR) は、ベンゾジアゼピン系薬剤の研究・開発の過程で見出された、中枢型ベンゾジアゼピン受容体とは異なる受容体で、全身の様々な組織に分布し、ミトコンドリア外膜に存在してステロイド合成などに関わると考えられている。脳実質でPBRを発現している細胞はミクログリアである(図2F)(Banati, 1997)。PBRの局在に関する初期の研究ではアストロサイトが発現すると報告されたが、脳病変で活性化したミクログリアとアストロサイトが密に、しばしば重なるように分布しているので、十分な解像度を得られない方法による組織学的観察では両者をきちんと識別できなかったためであると思われる。近年PK11195などのPBRリガンドをポジトロン核種でラベルして投与し、PETにより活性化ミクログリアの脳内分布を画像化する研究が進んでいる(Cagnin, 2001)。ミクログリアの活性化自体は様々な脳病変で生じる非特異的な変化であるが、MRIでは脳萎縮しかとらえることができない多くの神経変性疾患において、より早期に病変分布を画像化できるという点で、臨床の場における診断的価値は大きいと思われる。

おわりに

AD脳におけるミクログリア活性化には、炎症反応による神経細胞障害性というマイナスの面と、 $A\beta$ の取り込み・分解および $A\beta$ 沈着の食食除去というプラスの面がある。脳の免疫・炎症抑制的な環境において、どの程度の活性化がどのくらいの期間続くと神経細胞に重大な障害を引き起こすのか、また神経細胞を障害しない範囲で $A\beta$ 沈着除去の効率を高めるにはどうしたら良いのか、といった点が今後の研究課題である。ミクログリアを上手にコントロールすることがADの克服につながる可能性もあると思われる。

文献

1) Akiyama H, Tooyama I, Kondo H, Ikeda K, Kimura H, McGeer EG, McGeer PL: Early response of brain resi-

- dent microglia to kainic acid-induced hippocampal lesions. *Brain Res* 635: 257-268, 1994
- 2) Akiyama H, Kondo H, Ikeda K, Arai T, Kato M, McGeer PL: Immunohistochemical detection of coagulation factor XIIIa in postmortem human brain tissue. *Neurosci Lett* 202: 29-32, 1995
- 3) Akiyama H, Kondo H, Mori H, Kametani F, Nishimura T, Ikeda K, Kato M, McGeer PL: The amino-terminally truncated forms of amyloid β -protein in brain macrophages in the ischemic lesions of Alzheimer's disease patients. *Neurosci Lett* 219: 115-118, 1996a
- 4) Akiyama H, Schwab C, Kondo H, Mori H, Kametani F, Ikeda K, McGeer PL: Granules in glial cells of patients with Alzheimer's disease are immunopositive for C-terminal sequences of β -amyloid protein. *Neurosci Lett* 206: 169-172, 1996b
- 5) Akiyama H, Mori M, Saido T, Kondo H, Ikeda K, McGeer PL: Occurrence of the diffuse amyloid β -protein ($A\beta$) deposits with numerous $A\beta$ -containing glial cells in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Glia* 25: 324-331, 1999
- 6) Akiyama H, Barger S, Barnum S, et al: Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 21: 383-421, 2000a
- 7) Akiyama H, Arai T, Kondo H, Tanno E, Haga C, Ikeda K: Cell mediators of inflammation in the Alzheimer disease brain. *Alzheim Dis Assoc Dis* 14 Suppl 1: S47-S53, 2000b
- 8) Akiyama H, McGeer PL: Specificity of mechanisms for plaque removal after $A\beta$ immunotherapy for Alzheimer disease. *Nature Med* 10: 117-118, 2004
- 9) Ard MD, Cole GM, Wei J, Mehrle AP, Fratkin JD: Scavenging of Alzheimer's amyloid β -protein by microglia in culture. *J Neurosci Res* 43: 190-202, 1996
- 10) Banati RB, Myers R, Kreutzberg GW: PK ('peripheral benzodiazepine')-binding sites in the CNS indicate early and discrete brain lesions: microautoradiographic detection of [3H] PK11195 binding to activated microglia. *J Neurocytol* 26: 77-82, 1997
- 11) Cagnin A, Brooks DJ, Kennedy AM, Gunn RN, Myers R, Turkheimer FE, Jones T, Banati RB: *In-vivo* measurement of activated microglia in dementia. *Lancet* 358: 461-467, 2001
- 12) Chung H, Brazil MI, Soe TT, Maxfield FR: Uptake, degradation, and release of fibrillar and soluble forms of Alzheimer's amyloid beta-peptide by microglial cells. *J Biol Chem* 274: 32301-32308, 1999
- 13) Cole GM, Ard MD: Influence of lipoproteins on microglial degradation of Alzheimer's amyloid beta-protein. *Microsc Res Tech* 50: 316-324, 2000
- 14) Craft JM, Watterson DM, Frautschy SA, Van Eldik LJ: Aminopyridazines inhibit beta-amyloid-induced glial activation and neuronal damage *in vivo*. *Neurobiol Aging* 25: 1283-1292, 2004
- 15) Gehrmann J, Matsumoto Y, Kreutzberg GW: Microglia: intrinsic immunoeffector cell of the brain. *Brain Res Rev*

- 20 : 269-287, 1995
- 16) Haga S, Akai K, Ishii T : Demonstration of microglial cells in and around senile (neuritic) plaques in the Alzheimer brain : an immunohistochemical study using a novel monoclonal antibody. *Acta Neuropathol (Berl)* 77 : 569-575, 1989
 - 17) Herber DL, Roth LM, Wilson D, Wilson N, Mason JE, Morgan D, Gordon MN : Time-dependent reduction in Abeta levels after intracranial LPS administration in APP transgenic mice. *Exp Neurol* 190 : 245-253, 2004
 - 18) Hickey WF, Kimura H : Perivascular microglial cells of the CNS are bone marrow-derived and present antigen *in vivo*. *Science* 239 : 290-292, 1988
 - 19) Honda M, Akiyama H, Yamada Y, Kondo H, Kawabe Y, Takeya M, Takahashi K, Suzuki H, Doi T, Sakamoto A, Ookawara S, Mato M, Gough PJ, Greaves DR, Gordon S, Kodama T, Matsuhita M : Immunohistochemical evidence for a macrophage scavenger receptor in Mato cells and reactive microglia of ischemia and Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 245 : 734-740, 1998
 - 20) Hoozemans JJ, Rozemuller AJ, Janssen I, De Groot CJ, Veerhuis R, Eikelenboom P : Cyclooxygenase expression in microglia and neurons in Alzheimer's disease and control brain. *Acta Neuropathol (Berl)* 101 : 2-8, 2001
 - 21) Huang F, Buttini M, Wyss-Coray T, McConlogue L, Kodama T, Pitas RE, Mucke L : Elimination of the class A scavenger receptor does not affect amyloid plaque formation or neurodegeneration in transgenic mice expressing human amyloid protein precursors. *Am J Pathol* 155 : 1741-1747, 1999
 - 22) Husemann J, Loike JD, Kodama T, Silverstein SC : Scavenger receptor class B type I (SR-B I) mediates adhesion of neonatal murine microglia to fibrillar beta-amyloid. *J Neuroimmunol* 114 : 142-150, 2001
 - 23) Hyman BT, Marzloff K, Arriagada PV : The lack of accumulation of senile plaques or amyloid burden in Alzheimer's disease suggests a dynamic balance between amyloid deposition and resolution. *J Neuropathol Exp Neurol* 52 : 594-600, 1993
 - 24) Itagaki S, McGeer PL, Akiyama H, Zhu S, Selkoe D : Relationship of microglia and astrocytes to amyloid deposits in Alzheimer disease. *J Neuroimmunol* 224 : 173-182, 1989
 - 25) Khoury JE, Hickman SE, Thomas CA, Cao L, Silverstein SC, Loike JD : Scavenger receptor-mediated adhesion of microglia to β -amyloid fibrils. *Nature* 382 : 716-719, 1996
 - 26) Laskin DL, Pendino KJ : Macrophages and inflammatory mediators in tissue injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 35 : 655-677, 1995
 - 27) McGeer PL, McGeer E, Rogers J, Sibley J : Anti-inflammatory drugs and Alzheimer disease. *Lancet* 335 : 1037, 1990
 - 28) McGeer PL, McGeer EG : The inflammatory response system of brain : implications for therapy of Alzheimer and other neurodegenerative diseases. *Brain Res Rev* 21 : 195-218, 1995
 - 29) McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG : Arthritis and anti-inflammatory agents as negative risk factors for Alzheimer disease : A review of seventeen epidemiological studies. *Neurology* 47 : 425-432, 1996
 - 30) Nicoll JA, Wilkinson D, Holmes C, Steart P, Markham H, Weller RO : Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid- β peptide : a case report. *Nature Med* 9 : 448-452, 2003
 - 31) Nogawa S, Zhang F, Ross ME, Jadelcola C : Cyclo-oxygenase-2 gene expression in neurons contributes to ischemic brain damage. *J Neurosci* 17 : 2746-2755, 1997
 - 32) Oka A, Takashima S : Induction of cyclo-oxygenase 2 in brains of patients with Down's syndrome and dementia of Alzheimer type : specific localization in affected neurons and axons. *Neuroreport* 8 : 1161-1164, 1997
 - 33) Paresce DM, Ghosh RN, Maxfield FR : Microglial cells internalize aggregates of the Alzheimer's disease amyloid β -protein via a scavenger receptor. *Neuron* 17 : 553-565, 1996
 - 34) Pasinetti GM, Aisen PS : Cyclooxygenase-2 expression is increased in frontal cortex of Alzheimer's disease brain. *Neurosci* 87 : 319-324, 1998
 - 35) Penfield W : Microglia and the process of phagocytosis in gliomas. *Am J Pathol* 1 : 77-89, 1925
 - 36) 澤田 誠 : ミクログリアの発生と多様性. *細胞* 27 : 193-198, 1995
 - 37) Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, Hu K, Huang J, Johnson-Wood K, Khan K, Kholodenko D, Lee M, Liao A, Liberburg I, Motter R, Mutter L, Soriano F, Shopp G, Vasquez N, Vandeventer C, Walker S, Wogulis M, Yednock T, Games D, Seubert P : Immunization with amyloid- β attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 400 : 173-177, 1999
 - 38) Schwab JM, Nguyen TD, Postler E, Meyermann R, Schluesener HJ : Selective accumulation of cyclooxygenase-1-expressing microglial cells/macrophages in lesions of human focal cerebral ischemia. *Acta Neuropathol (Berl)* 99 : 609-614, 2000
 - 39) Streit WJ : Microglia and Alzheimer's disease pathogenesis. *J Neurosci Res* 77 : 1-8, 2004
 - 40) Tooyama I, Kawamata T, Akiyama H, Moestrup SK, Gliemann JM : Immunohistochemical study of alpha2-macroglobulin receptor in Alzheimer and control postmortem human brain. *Mol Chem Neuropathol* 18 : 153-160, 1993
 - 41) Verdier Y, Zarandi M, Penke B : Amyloid beta-peptide interactions with neuronal and glial cell plasma membrane : binding sites and implications for Alzheimer's disease. *J Pept Sci* 10 : 229-248, 2004
 - 42) Vilhardt F, Plastre O, Sawada M, Suzuki K, Wiznerowicz M, Kiyokawa E, Trono D, Krause K-H : The HIV-1 Nef protein and phagocyte NADPH oxidase activation. *J Biol Chem* 277 : 42136-42143, 2002
 - 43) Wegiel J, Wang KC, Tarnawski M, Lach B : Microglia cells are the driving force in fibrillar plaque formation,

- whereas astrocytes are a leading factor in plaque degradation. *Acta Neuropathol (Berl)* 100 : 356-364, 2000
- 44) Wisniewski HM, Barcikowska M, Kida E : Phagocytosis of β /A4 amyloid fibrils of the neuritic neocortical plaques. *Acta Neuropathol (Berl)* 81 : 588-590, 1991
- 45) Yamagata K, Andreasson KI, Kaufmann WE, Barnes CA, Worley PF : Expression of a mitogen-inducible cyclooxygenase in brain neurons : regulation by synaptic activity and glucocorticoids. *Neuron* 1 : 371-386, 1993
- 46) Yan SD, Ghen X, Fu J, Chen M, Zhu H, Roher A : RAGE and amyloid- β neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* 382 : 685-691, 1996
- 47) Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL : Distribution of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 mRNAs and proteins in human brain and peripheral organs. *Brain Res* 830 : 226-236, 1999
- 48) Yermakova AV, Rollins J, Callahan LM, Rogers J : Cyclooxygenase-1 in human Alzheimer and control brain : quantitative analysis of expression by microglia and CA3 hippocampal neurons. *J Neuropathol Exp Neurol* 58 : 1135-1146, 1999

Abstract

Alzheimer's disease and microglia

Haruhiko Akiyama

from

Department of Psychogeriatrics, Tokyo Institute of Psychiatry, 2-1-8 Kamikitazawa, Setagaya-ku, Tokyo 156-8585, Japan.

Lesions of Alzheimer disease (AD) are associated with low-grade but sustained inflammatory responses. Activated microglia play a major role for the neuroinflammation in AD. Upon activation, microglia are known to secrete a wide variety of molecules involved in inflammation, many of which are potentially neurotoxic. Activated microglia could be targets of anti-inflammatory therapy of AD. However, evidence also indicates that microglia eliminate A β from the brain. A β is produced continuously in both the normal and the AD brain. Under normal conditions, A β is removed successfully before it accumulates as extracellular amyloid fibrils. Even in AD, a large portion of A β may be cleared from the brain with a small portion being left and deposited as neurotoxic senile plaques. Both *in vivo* and *in vitro* studies have shown the effective uptake of soluble A β by microglia. Microglia seem to be involved, without significant activation, in the removal of A β before it is deposited extracellularly. A β , once deposited as insoluble fibrils, is also removed by microglia. In the AD cerebral cortex complicated with recent infarction, activated microglia and monocyte-derived macrophages remove the necrotic tissue debris. Phagocytic removal of A β by microglia is also upregulated in areas with incomplete ischemia where neuropil is preserved and neurons survive. In some cases, such upregulation of microglial activity appears to result in the complete clearance of A β from the neuropil. Activated microglia agglomerated in senile plaques phagocytose the A β deposits. In AD without complication, however, the elimination is at best partial. Further activation of microglia may be beneficial to A β removal but can also be hazardous to neurons. Appropriate regulation of microglial activity could be a promising strategy to develop effective therapy of AD.

(Received : March 3, 2005)

Shinkei Kenkyu no Shinpo (Advances in Neurological Sciences), Vol. 49, No. 3, pp347-356, 2005.
IGAKU-SHOIN Ltd., Tokyo, Japan.