

令和8年度 第2回 神経研究所 所内セミナー

日時：令和8年11月26日（木） 16：00～17：00

場所：研究所3号館1階セミナー室

演者：齊藤 貴志 先生

東京大学 大学院医学系研究科 神経病理学分野 教授

演題：認知症の病態形成におけるグリアネットワークの理解と末梢免疫関連

内容紹介：

認知症・アルツハイマー病（AD）は、少子高齢社会における喫緊の社会問題となっている。疾患発症までの病理時系列を AD continuum として捉え、 $A\beta$ の蓄積からタウの蓄積、そして神経変性・細胞死に至る発症機構を明らかにすることが重要であるが、それぞれの病理・病態をつなぐ実際の分子的・細胞的メカニズムは依然として不明である。

近年、グリア細胞群が病態形成において極めて重要な役割を担っていることが示されつつあるが、徐々にその関与の複雑さが明らかになってきた。また、RNAseq 解析から、細胞に発現する遺伝子パターンにより様々なタイプのグリア細胞群に分類できることが分かってきた。特に、TREM2 を発現する群は、疾患関連ミクログリア（DAM）として注目されている。さらに、ミクログリアの異常が他のグリア細胞（アストロサイト、オリゴデンドロサイト）にも影響することも明らかになってきた。また、AD 患者およびモデルマウスの脳内グリア細胞群の遺伝子発現パターンの多様性も明らかになりつつある。興味深いことに、 $A\beta$ とタウ病理に対するミクログリアの動態が異なるようで、病理特異的なミクログリアサブタイプの存在を示唆している。さらに、ミクログリアと同様に、他の脳細胞の多様性も考慮する必要がある状況はより複雑になっている。

グリア細胞の初期応答は各細胞から放出されるサイトカイン/ケモカインにより駆動されることが明らかになっており、我々は、アミロイド病態モデルおよびタウ病態モデルを用いて、各モデルマウスの脳内で変動するサイトカイン/ケモカインの同定を行った。本講演では、各病理変容に伴い応答するケモカインの役割について紹介し、議論したい。また、そこから見出した現象として、脳内への末梢 T 細胞の存在が重要な役割を果たしている可能性を見出した。すなわち、AD における神経炎症とは、ミクログリアだけではなく、末梢性免疫細胞とのクロストークにより担われている可能性が浮上してきたことになる。

今後、AD の予防・根治的介入法を開発するためには、グリアー免疫関連に新たに焦点を当てながら研究を展開していくことが重要になるだろう。AD 発症機構の解明から予防・根治的介入を達成するためには、多くの連携研究が重要になると考えられ今後の展開が注目されている。