

57 酸化ストレスによるミクログリア活性化機構の解明

中別府 雄作

【目的】アルツハイマー病 (AD) をはじめとする様々な神経変性疾患の発症と進行においてミクログリアの活性化が神経炎症応答の 1 つとして注目されている。酸化ストレスがミクログリアの活性化に重要な役割を果たすことから、レドックス制御を受ける AP-1 や NF- κ B によるミクログリア特異的な遺伝子発現の誘導機構に注目した研究が展開されている。しかし、これまでの研究ではミクログリアの活性化に至る酸化ストレスに由来するシグナルは不明であり、ブラックボックスであった。我々は、炎症反応により生成される活性酸素がミクログリアのゲノム DNA の酸化を介して、ミクログリアの活性化を引き起こすという仮説を提唱している。

本研究では、この仮説を証明する目的で、活性酸素に由来するシグナル候補として DNA 中に蓄積した酸化塩基「8-オキシグアニン」に注目し、そのミクログリアの活性化への関与と活性化の分子機構を解明することを目指した。

【方法】本研究では、8-オキシグアニン (8-oxoG) のゲノム DNA 中への蓄積がミクログリアの活性化にどのような影響を及ぼすのか、8-oxoG のゲノム DNA 蓄積を抑制する 2 つの遺伝子 (MTH1、OGG1) の欠損をアルツハイマー病モデルマウスに導入し、個体レベルでの行動・病態解析、脳組織の分子病理学的な解析を中心に行った。

【結果】ヒト由来の *APP^{Swe}* と *MAPT^{P301L}* トランスジェン、マウスの *Psen1^{M146V}* 変異を持つトリプルトランスジェニック AD モデル (3xTg-AD) マウスに MTH1 と OGG1 の二重欠損を導入すると、生後 4~5 ヶ月齢で短期および長期記憶保持能の低下を認め、さらに顕著な学習能の低下を示した。また、ミクログリアの核ゲノム DNA 中の 8-oxoG の蓄積が顕著に増加し、その結果ポリ ADP リボース・ポリメラーゼ (PARP : poly [ADP ribose] polymerase) の活性化、核内タンパク質のポリ ADP リボシル化 (PAR : poly ADP-ribosylation) をともなって、ミクログリアの慢性的な活性化と神経細胞の脱落を引き起こし、AD 病態の悪化を加速するということが明らかになった。ミクログリアの阻害剤、ミノサイクリンの長期投与によりミクログリアの活性化を抑制すると、8-oxoG の蓄積、核内タンパク質のポリ ADP リボシル化 (PAR) が抑制され、神経細胞の脱落と認知機能の障害も改善した。

8-オキシグアニンのゲノム DNA 蓄積によるミクログリアの活性化と神経変性のモデル

