

**【目的】** 加齢を最大の危険因子とするアルツハイマー病 (AD) は、超少子高齢化が進む日本において、一刻も早い根本的治療法の開発が必要である。脳の組織マクロファージとして脳免疫の第一線を担うミクログリアは、胎児期の一次造血で発生する原始マクロファージを前駆細胞とし、脳に生着後は自己増殖によりポピュレーションを維持するとされている。このことは、ミクログリアの加齢に伴う機能変化が AD の発症や病態悪化に密接に関与しており、ミクログリアの再生が AD 治療に貢献できる可能性を示唆している。一方、ヒト人工多能性幹 (iPS) 細胞から分化誘導したドパミン神経細胞の移植によるパーキンソン病 (PD) の臨床試験が開始されたが、今後は移植細胞の最適化による、より効率的な治療法の開発が進むことが予想される。脳ニコチン性アセチルコリン受容体 (ニコチン受容体) は、神経細胞のみならずミクログリアにも発現しており、これら細胞の機能制御に重要であるが、ミクログリアやドパミン神経細胞の発生・分化における役割は解明されていない。本研究では、骨髄細胞や低侵襲性に採取可能な末梢血造血幹細胞からミクログリア様細胞を作製し、その脳内移植が内在性ミクログリアの機能を補填して AD 治療に貢献できるか否かを評価し、さらに、幹細胞からミクログリアの前駆細胞である原始マクロファージやドパミン神経細胞への分化・成熟におけるニコチン受容体の関与を解析した。

**【方法】** マウスの骨髄細胞または末梢血中の造血幹細胞を採取し、ミクログリア様細胞に分化誘導した。ミクログリア様細胞の AD 発症原因物質アミロイドβ (Aβ) の貪食機能を解析し、AD モデルマウスの脳内に移植して、脳内 Aβ 量と認知機能への作用を解析した。また、人工多能性幹 (iPS) 細胞を原始マクロファージやドパミン神経細胞へと分化誘導し、それぞれの分化過程における各種ニコチン受容体サブユニットの mRNA 発現とニコチン刺激が及ぼす各種分化マーカー遺伝子やタンパク質の発現への作用を解析した。

**【結果】** 末梢血造血幹細胞由来のミクログリア様細胞は Aβ 貪食機能を有しており、AD モデルマウス脳内において Aβ 除去に働き、さらに認知機能を改善した。また、骨髄由来ミクログリア様細胞は transforming growth factor β (TGF-β) の分泌を介して、内在性ミクログリアの Aβ 貪食機能も促進することが分かった。一方、iPS 細胞から原始マクロファージやドパミン神経細胞の分化過程において、種々のニコチン受容体サブユニット mRNA の発現変動が認められた。分化ステージに合わせたニコチン処置により原始マクロファージの機能性タンパク質 (CX3CR1) の発現や、ドパミン神経細胞 DA2 サブタイプのマーカーである LMO3 の発現が促進された。以上より、骨髄細胞/末梢血造血幹細胞由来ミクログリア様細胞が AD 治療に貢献できること、さらには、AD や PD 治療に用いる幹細胞由来の治療細胞の作製時にニコチン受容体シグナルを制御することで、より効果的な治療細胞を作製できる可能性を示唆された。

幹細胞由来ミクログリア様細胞のアルツハイマー病治療細胞としての機能とニコチン受容体刺激の可能性

