

# CAMD 報告会

(Center for Development of Advanced Medicine for Dementia)

## アストログリア細胞における エンドサイトーシス障害と AD 病理

アルツハイマー病研究部 病因遺伝子研究室

木村 展之 室長

平成27年10月8日(木) 16時00分～

第1研究棟2階大会議室

アルツハイマー病 (AD) 発症の最大危険因子は言うまでもなく老化であり、老化に伴う AD 病変の形成はヒト以外の動物の脳組織においても認められる。このことから、たとえ AD を発症しない動物であっても、脳の老年性変化を検索することは AD 病態の本質に迫るためのヒントを与えてくれるのではないかと考えられる。

我々はヒトに近縁な霊長類であるカニクイザルの脳組織を用いた検索により、老化に伴う軸索輸送やエンドサイトーシスの障害 (変化) が APP の代謝に影響を及ぼし、時間依存的な A $\beta$  蓄積の要因となることを明らかにした。また、軸索輸送やエンドサイトーシスの障害は神経伝達物質の放出・取込や、神経栄養因子のシグナル伝達にも影響を及ぼすことから、老化に伴う細胞内輸送機能の障害が AD 発症に寄与しているのではないかと仮説 (Traffic Jam 仮説)のもと、現在も研究活動を進めている。そして近年、AD 患者を対象とした大規模なゲノムワイド関連解析においてエンドサイトーシス関連因子が次々と同定されたことから、エンドサイトーシスの障害が AD 発症に関与している可能性はますます高いと考えられ、現在では両社の関係に注目した研究活動が世界的にも増加傾向にある。

一方、脳内には神経細胞のみならず多数のグリア細胞が存在しており、グリア細胞の機能障害や過剰な反応性が AD 発症に寄与していることを示唆する研究報告もまた、数多く存在する。今回我々は、脳内で最も豊富に存在するグリア細胞であると考えられているアストログリア細胞に注目し、同細胞における老年性エンドサイトーシス障害の有無や AD 病態との関連性について検索を行ったので、その結果を報告したい。また、カニクイザルの脳組織を用いた病理組織学的検索により、A $\beta$  病理の進行度とエンドサイトーシス障害の重篤性が相関するというデータを得たので、併せてこの場をお借りして紹介したい。