

27L-pm04

アルツハイマー病ワクチン療法戦略における抗 A β 抗体のミクログリアに対する作用

○高田 和幸¹, 北村 佳久¹, 谷口 隆之¹ (¹京都薬大・病態生理)

【目的】アルツハイマー病(AD)脳では、アミロイド β 蛋白質(A β)の蓄積により老人斑が形成されるが、A β 蓄積が AD の発症原因であるとするアミロイド仮説が提唱されている。近年、A β ワクチン療法が試みられ、脳内 A β 蓄積に対する減少効果が示唆された。そのメカニズムとして、抗 A β 抗体によるミクログリアの A β 貪食促進が考えられているが、詳細は不明である。そこでミクログリアの A β 貪食機能に対する抗 A β 抗体の作用を解析した。

【方法】ラット初代培養ミクログリアを調製し実験に用いた。A β 1-42(A β 42)をミクログリアに処置し、抗 A β 抗体または脱糖鎖化した抗 A β 抗体の存在下その変化を解析した。

【結果および考察】ミクログリアに A β 42 を処置すると、ミクログリアは活性化状態のアメボイド型へと形態を変化させ A β を貪食し、その貪食量は処置 12 時間後にプラトーに達した。この時、培養液中の A β 量は徐々に減少していた。また、抗 A β 抗体を A β と共にミクログリアに処置すると、抗 A β 抗体は A β と結合し複合体としてミクログリアに取り込まれ A β 貪食機能を促進することが示唆された。一方、Fc レセプターとの結合に重要な抗 A β 抗体に存在する糖鎖を酵素的に除去すると、A β 貪食機能の促進作用は抑制された。このことから、抗 A β 抗体によるミクログリアの A β 貪食機能促進には、Fcレセプターを介した抗 A β 抗体-A β 複合体の取り込み経路が深く関与していることが示唆された。以上より、ミクログリアは A β 貪食機能を有し、脳内の A β クリアランスにも機能していることが示唆され、さらに A β ワクチン療法の作用メカニズムにおいてミクログリアの A β 貪食機能が一端を担うことが明らかとなった。このことから、ミクログリアをターゲットとした新たなアルツハイマー病治療法の開発が期待される。