

MS02-2 ミクログリアのリソソーム・ミトコンドリア系を標的としたアンチ・エイジング薬開発の可能性

○中西 博¹

¹九大院歯

末梢組織の損傷や感染によって惹起された末梢炎症に伴い脳内において活性化しミクログリアにより脳炎症が引き起こされ、この末梢炎症によって引き起こされる脳炎症は老化に伴い増悪する。このため末梢炎症は脳炎症を増強することでアルツハイマー病や認知症の発症と進行に関与することが示唆されている。一般的には脳の老化はニューロンにリソソーム蓄積やミトコンドリア (mt) DNA 酸化傷害の蓄積が生じることで進行すると考えられている。しかしミクログリアにリソソーム蓄積や mtDNA 酸化傷害の蓄積が著明に認められ、老化に伴うオートファジー機能低下ならびに mtDNA 酸化傷害がミクログリアの過剰反応の一因となることが明らかになった。さらに mtDNA 傷害により増大した細胞内活性酸素種がレドックス感受性転写因子 (NF- κ B など) を活性化し、過剰な炎症反応を引き起こすことが示唆された。脳炎症の老化に伴う増悪はミクログリアが末梢炎症など二次刺激に過剰反応することで生じる。そこで mtDNA 酸化傷害を抑制する目的で mtDNA に結合して高次構造を安定化する働きをもつ mt 転写因子 A (TFAM) を過剰発現したところ老化に伴うミクログリアの mtDNA 傷害ならびに活性化が有意に抑制された。また、リポ多糖類の全身投与によって惹起される病者行動の老化に伴う増悪ならびに脳炎症は TFAM 過剰発現により改善された。これらの結果より TFAM 増加薬あるいはオートファジー亢進薬が老化に伴うミクログリアの過剰活性化を抑制し、脳のアンチ・エイジング薬になりうる可能性が強く示唆された。