

27V-am02

アルツハイマー病リスク遺伝子 TREM2(R47H)を発現するヒトミクログリア細胞株の樹立

○朝比奈 直弘¹, 山本 洋司¹, 川名 夏生¹, 滝谷 美香¹, 三次 潤子¹, 北野 翔大¹, 紀 嘉浩¹, 佐藤 準一¹ (¹明治薬大バイオインフォマティクス)

【目的・方法】アルツハイマー病(AD)の発症は、遺伝因子と環境因子の複雑な相互作用により規定されている。2013年に晩発性 AD 発症のリスク遺伝因子として、triggering receptor expressed on myeloid cells 2(TREM2)遺伝子の多型 rs75932628(R47H)が報告された(N Engl J Med 368: 107, 2013)。H47を保有する個人では、正常アレル R47に比較して5倍程度 AD 発症の危険性が高い。TREM2はミクログリア・マクロファージ・破骨細胞・樹状細胞の細胞膜表面に限局して発現し、DNAX-activation protein 12(DAP12)と会合して TREM2(受容体)-DAP12(アダプター)複合体を形成し、下流の Syk のリン酸化を介してシグナルを伝達する。ミクログリアでは、TREM2は菌体成分やアポトーシスに陥った神経細胞を貪食する受容体として働く。TREM2 遺伝子または DAP12 遺伝子の機能喪失変異により、多発性骨嚢胞と白質脳症を主徴とする那須ハコラ病を発症する。しかし現在まで、ヒトミクログリアにおける TREM2 特異的リガンドおよび AD におけるシグナル伝達異常は解明されていない。R47H はリガンド結合部位に存在すると推測されている。本研究では、v-myc 導入ヒトミクログリア HMO6(Cell Mol Neurobiol 31: 1009, 2011; TREM2, DAP12 陰性)を用いて外来遺伝子を導入し、DAP12 および Flag-tagged TREM2(R47H)を恒常的に発現する細胞株の樹立を試みた。**【結果】**TREM2-R47/DAP12, TREM2-H47/DAP12 を安定的に発現する HMO6 細胞株を各 2 株樹立出来た。**【結論】**今回樹立したヒトミクログリア細胞系は、TREM2 リガンドのスクリーニングおよび AD 発症における TREM2-R47H 変異の役割の解明に役立つと思われる(KAKENHI C25430054)。