

# 神経炎症の抑制を可能にする新規化合物を発見

## —iPS-ドパミン神経前駆細胞の移植を促進—

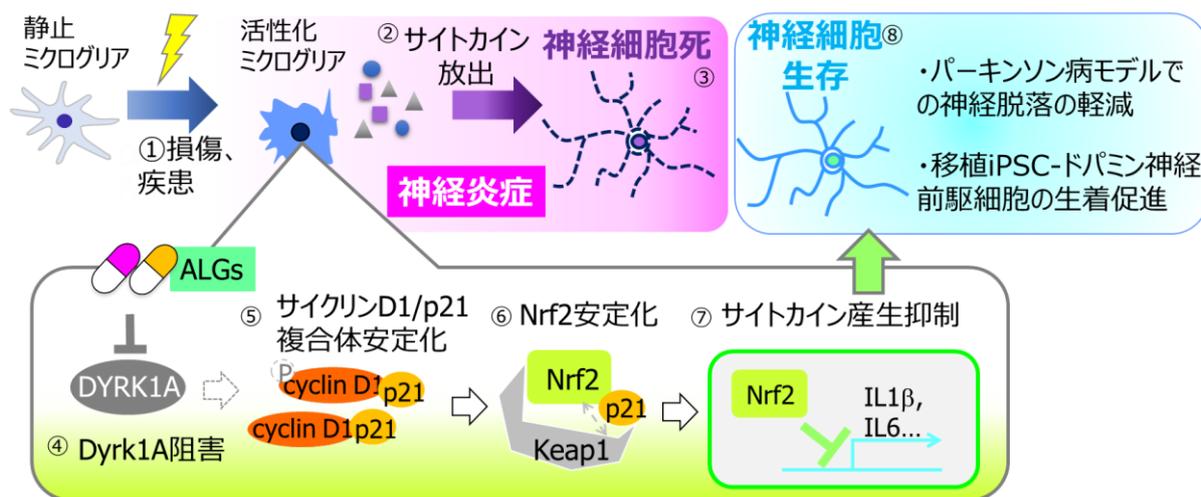
### 概要

京都大学大学院医学研究科 小林亜希子 助教、萩原正敏 同教授らの研究グループは、神経炎症を抑制する新規化合物アルジャーノン2を見出しました。アルジャーノン2はパーキンソン病モデルマウスにおいてサイトカイン産生を抑制し、ドパミン神経細胞の脱落を緩和しました。またアルジャーノン2はiPS細胞から作製され移植されたドパミン神経前駆細胞の生存率を改善しました。

アルジャーノンは神経新生を促進する化合物探索からダウン症モデルマウスに治療効果がある物質として同定されましたが、同研究グループは体内動態のより良い新しい化合物アルジャーノン2を見出しました。今回の研究結果ではアルジャーノン2は神経幹細胞に加えてグリア細胞において細胞周期因子サイクリンD1-p21の分解を抑制することにより、Nrf2という転写因子を安定化することを明らかとしました。

本研究成果は、2020年11月14日に国際学術誌「Science Advances」のオンライン版に掲載されました。

### 研究の概要図



### 研究の概要図

脳損傷や神経変性疾患(①)などにおいて、マイクログリアが活性化し、炎症性サイトカインを放出します(②)。過剰なマイクログリアの活性化は神経炎症を誘起し、神経細胞死を引き起こします(③)。アルジャーノンはDYRK1A阻害により(④)サイクリンD1/p21複合体を安定化し(⑤)Nrf2転写因子を安定化します(⑥)。Nrf2によりサイトカイン産生が抑制され(⑦)神経細胞の生存へつながります(⑧)。

## 1. 背景

脳には神経細胞とそれを支えるグリア細胞が存在し、通常グリア細胞は神経細胞を栄養し、保護しています。なかでもミクログリア（小膠細胞）と言われるグリア細胞は病原菌や損傷に対して異物を排除し、サイトカインを放出し免疫応答を増強しています。ところが病的な状態ではミクログリアは過剰に活性化し、亢進したサイトカイン産生により「神経炎症」を引き起こしてしまいます。この「神経炎症」はアルツハイマー病やパーキンソン病などの進行性神経変性疾患の特徴と言われています。アルツハイマー病やパーキンソン病はある特定の神経細胞が徐々に脱落する疾患ですが、これらの進行性神経脱落を示す神経変性疾患の画期的な治療薬が待たれているのが現状です。

## 2. 研究成果

研究グループは、神経変性疾患の進行に関与する神経炎症を抑制する化合物アルジャーノン2を取得しまし

た。神経炎症によりひきおこされるパーキンソン病モデルマウスにおいてアルジャーノン2の薬効を評価したところ、アルジャーノン2投与によりミクログリアの活性化が抑制され、ドパミン神経細胞の脱落が緩和されました(図1左写真)。またアルジャーノン2によりサイトカイン産生が抑制され運動機能の回復も観察されました(図1右グラフ)。このことからアルジャーノン2は神経炎症を抑制し神経細胞死を抑制していると考えられました。

そこで研究グループは組織移植時に起こるとされている炎症・免疫応答が緩和されることを期待し、iPS細胞から作製したドパミン神経前駆細胞の脳への移植時にアルジャーノン2を投与しました。その結果、アルジャーノン2投与により移植されたドパミン神

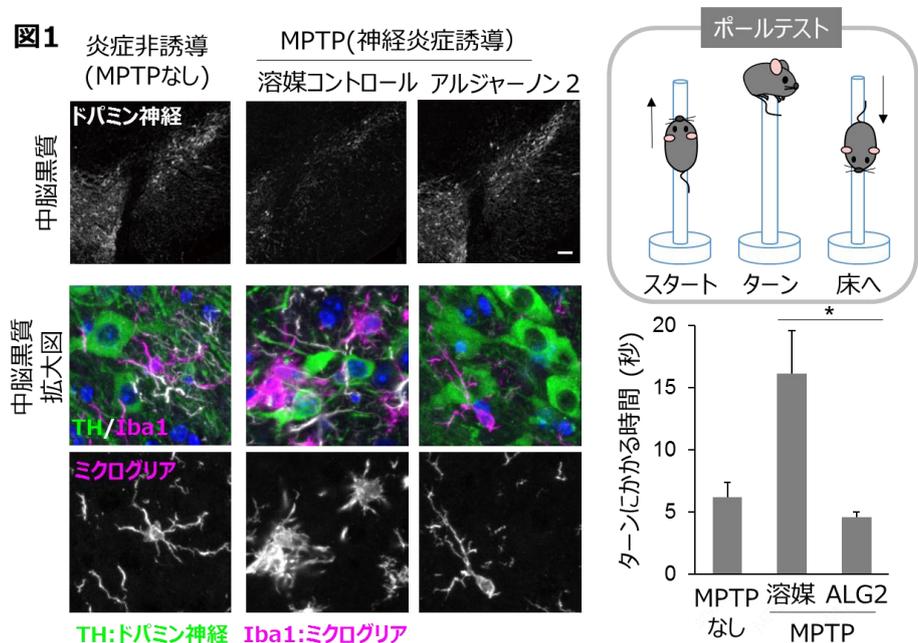


図1 アルジャーノン2は神経脱落を抑制する

左上パネル：中脳黒質切片におけるドパミン神経細胞。神経炎症誘導(MPTP投与)によりドパミン神経細胞の脱落が誘起されるが、アルジャーノン2投与により脱落が緩和される。

左中パネル：中脳黒質におけるドパミン神経細胞（緑）とミクログリア（マゼンタ）染色像。神経炎症によりミクログリアは活性化した形態を示す。アルジャーノン2を投与すると活性化形態のミクログリアは観察されない。

左下パネル：中パネルよりミクログリアのみを示す。

右上枠：ポールテスト。ポール上にマウスを上向きにつかまらせ、ポールを上ってターンするまでにかかる時間で運動機能を評価する。

右下グラフ：ポールテストの結果。アルジャーノン2投与により改善された運動機能を示す。\* $P < 0.05$

経前駆細胞の生着が促されていることを見出しました(図2)。

以上の結果からアルジャーノン2は活性化したミクログリアからのサイトカイン産生を抑制することで神経炎症を抑制し、神経細胞死を抑制すると考えられます。

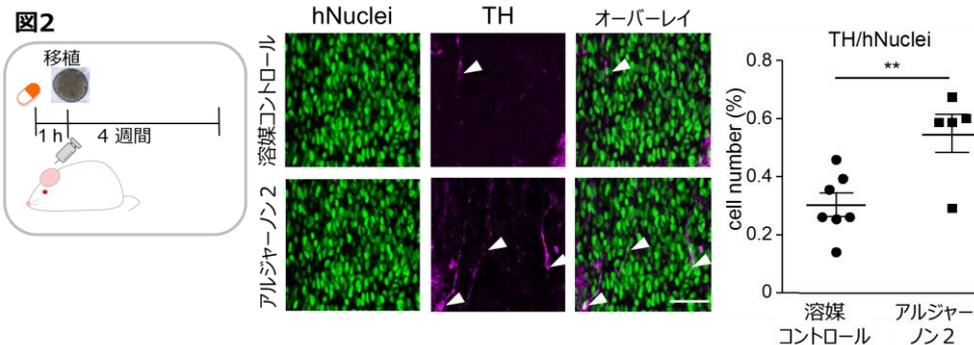


図2 アルジャーノン2は移植ドパミン前駆細胞の定着を助ける

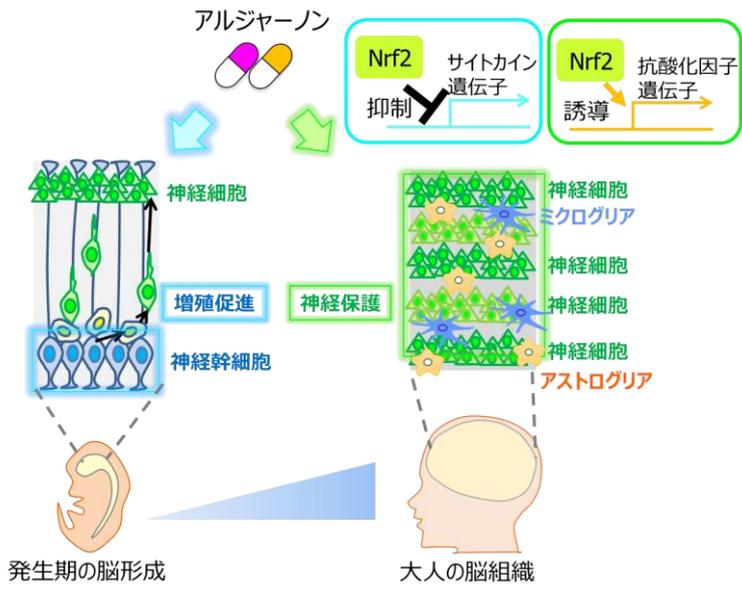
左枠内：実験の模式図。iPS細胞より作製したドパミン神経前駆細胞を移植する1時間前にアルジャーノン2を投与し、移植したドパミン前駆細胞の生着を4週間後に評価した。

中パネル：移植組織切片の染色写真。移植組織(緑; ヒト核)と成熟ドパミン神経細胞マーカーTH(マゼンタ; チロシンヒドロキシナーゼ)を示す。

右グラフ：移植組織中の成熟ドパミン神経細胞数。アルジャーノン2投与による移植組織の生着促進が観察された。\*\*P<0.01

### 3. 波及効果

アルジャーノンは当初ダウン症でみられる低下した神経新生を促進する化合物として同定されましたが、今回の研究結果では神経幹細胞に加えてグリア細胞において細胞周期因子サイクリン D1-p21 の分解を抑制することにより、Nrf2 という転写因子を安定化することが明らかとなりました(研究の概要図)。Nrf2 は炎症性サイトカイン産生を抑制する機能に加え、神経保護に寄与する遺伝子群の発現を誘導します。アルジャーノン2により Nrf2 経路を活性化できれば、神経炎症の軽減に加えて神経保護効果も期待できます。現在アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患に対する治療薬が待たれていますが、研究結果で示されたようにパーキンソン病などの神経炎症による神経脱落疾患や組織移植の定着向上など、今後幅広い適用が期待されます。



### 4. 研究プロジェクトについて

本研究は日本学術振興会科学研究費助成事業(基盤研究(S),基盤研究(C))、厚生労働省厚生労働科学研究費、日本医療研究開発機構(AMED)の支援のもとに行われました。

### アルジャーノンの可能性

左：アルジャーノンは脳形成期には神経幹細胞の増殖を促す。  
 右：アルジャーノンは発生後の脳組織ではグリア細胞において Nrf2 転写因子を安定化し、サイトカイン遺伝子群の発現を抑制し、神経保護を促す。

### <用語解説>

**サイトカイン**：免疫系細胞から分泌される生理活性物質

**ドパミン神経細胞**：ドパミン神経伝達物質を産生・伝達する神経細胞。中脳黒質に存在し、特に運動機能や認知機能に重要な役割を果たす。パーキンソン病患者脳ではドパミン神経細胞の脱落がおこる。

**サイクリンD 1/p21**：細胞周期G 1期の因子群

**Nrf2**：転写因子。酸化ストレス時には抗酸化酵素や解毒代謝酵素の発現を誘導し、また炎症性サイトカイン遺伝子群の発現を抑制する。

### <研究者のコメント>

私たちの研究室では従来の薬剤治療が困難であった疾患に対する治療薬候補物質を研究開発しています。今回の研究成果は、当初ダウン症治療を目的に神経新生を促す化合物探索として始めた研究ですが、研究を進めるうちにアルジャーノン2は大人の脳組織ではグリア細胞に働きかけて神経保護作用をもつということを見つけることができました。この基礎研究がダウン症やパーキンソン病などの治療につながることをめざして今後も続けていきたいと思えます。



### <論文タイトルと著者>

タイトル：Therapeutics potentiating microglial p21-Nrf2 axis can rescue neurodegeneration caused by neuroinflammation

著者：Akiko Nakano-Kobayashi, Akiko Fukumoto, Asuka Morizane, Dinh Thi Nguyen, Thon Manh Le, Koji Hashida, Takamitsu Hosoya, Ryosuke Takahashi, Jun Takahashi and Masatoshi Hagiwara

掲載誌：Science Advances DOI：10.1126/sciadv.abc1428