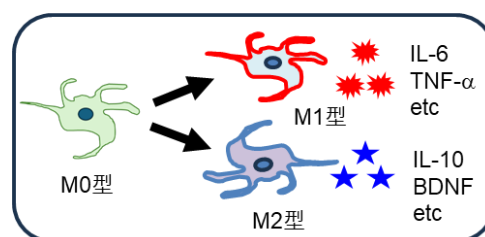


テーマ：M2型ミクログリアの選択的誘導法

■ 背景

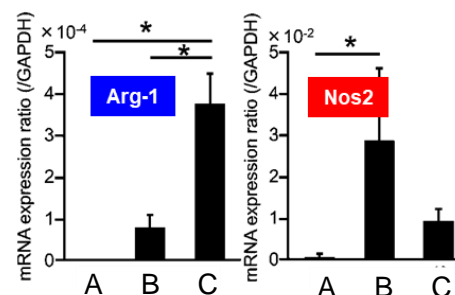
ミクログリアは主に中枢神経系の免疫担当細胞であり、中枢神経系の中を移動しながらサイトカイン放出、異物・死細胞の貪食などの役割を担っている。ミクログリアには神経傷害性ミクログリア(M1型ミクログリア)と神経保護性ミクログリア(M2型ミクログリア)の2種類が知られている。本来は両者がバランスを取ることで恒常性が維持されているが、M1型ミクログリアの反応が亢進してしまうと中枢神経系が障害され、ALSなどの神経変性疾患の発症や増悪の一因となる。

脳内の静止型ミクログリア(M0型ミクログリア)をM2型へ選択的に極性転換させると、障害部位は抗炎症状態となることにより神経変性疾患の改善が期待される。これまでに様々な極性転化法が提案されてきたが、未だ効果的な方法は確立されていない。



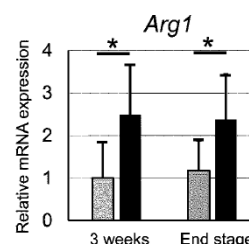
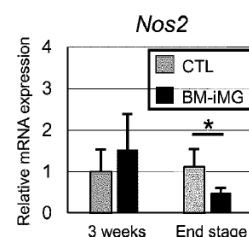
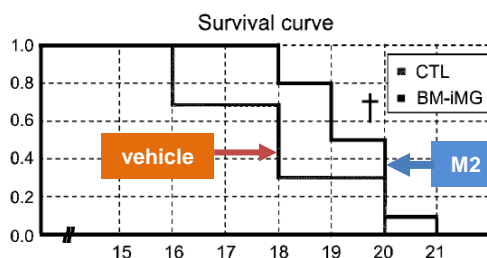
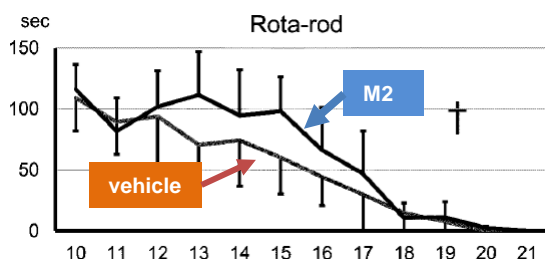
■ M2型ミクログリアの誘導方法

マウス骨髄細胞由来単核細胞を3種類の方法で培養し、分化誘導を試みた。方法A: GM-CSFを添加し7日間培養、方法B: GM-CSF+IL-4を添加し7日間培養、方法C: 最初の3日間はGM-CSF、続く4日間はGM-CSF+IL-4を添加し培養。M1型/M2型のマーカーとしてNos2、およびArg-1を測定した結果を右図に示す。方法Bに比べCではM2型が選択的に誘導されている。細胞表面マーカーではCD11bの発現が80%以上の細胞で認められ、CD206陽性細胞が半数以上を占めた。



■ ALS モデルマウス(SOD1 G93A マウス)に対する効果

10週齢ALSモデルマウスの脊髄へ方法Cで調整した骨髄由来M2型ミクログリア細胞(1×10⁵個)を注入し、その後の運動能力の経時的な変化はrota-rod試験により評価した。下図に示したようにM2型ミクログリア投与により運動能力の低下は有意に抑制されていた、また有意な生存期間の延長も観察された。移植3週間および末期に脊髄組織からRNAを取り出し、M1/M2型マーカーを評価すると上記 in vitroから期待された通りM2型優位の結果が観察された(右図)。



■ 製薬企業との協働

PDを除くと、ALSを含めて多くの神経変性疾患へ有効な薬剤はほとんどないのが現状である。M2型ミクログリアの移入はこれらの難病に対して画期的な医療選択となる可能性がある。脳梗塞にも有効であることを確認しており、本知見は特許出願済(特開2023-38833)です。我々と協働してこの新規細胞医薬候補の研究開発に取り組んでくださる企業を求めています。

■ 内科学講座脳神経内科部門のホームページ

<https://shiga-neurology.com/>