



## アルツハイマー病における新たな神経炎症機序の解明 ～唾液ストレス分子のクロモグラニン A による脳内ミクログリアにおける カテプシン B に依存したインターロイキン-1 $\beta$ 産生経路～

### 概要

九州大学大学院歯学研究院の中西博教授らの研究グループは、精神ストレスの際に唾液中に分泌されることで知られるクロモグラニン A(※1) がアミロイド $\beta$  蛋白 (A $\beta$ )(※2)とは異なった機序でミクログリア(※3)において神経炎症起因为物質であるインターロイキン-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )(※4)産生を強力に誘導することを突き止めました。また、リソソーム酵素カテプシン B(※5)はクロモグラニン A ならびに A $\beta$ によるミクログリアにおける IL-1 $\beta$ 産生に必須であることを明らかにしました。さらに、アルツハイマー病患者の脳において、クロモグラニン A の蓄積した老人斑(※6)は周囲にカテプシン B ならびに成熟型 IL-1 $\beta$ を発現するミクログリアの集積を伴っており、A $\beta$ の蓄積した老人斑と比較して集積したミクログリアの数は有意に多く認められました。この研究成果は、アルツハイマー病に伴う神経炎症の発症メカニズムを理解する上で新たな知見であるとともに、カテプシン B を標的とした新しいアルツハイマー病治療開発への可能性を提示するものです。

なお、本研究は、独立行政法人 科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業チーム型研究 (CREST) の一環として行われ、本研究成果は、2013年7月5日 1:00 (日本時間) に Elsevier 社の国際学術誌『Neurobiology of Aging』にオンライン掲載されました。また、今後印刷版にも掲載される予定です。

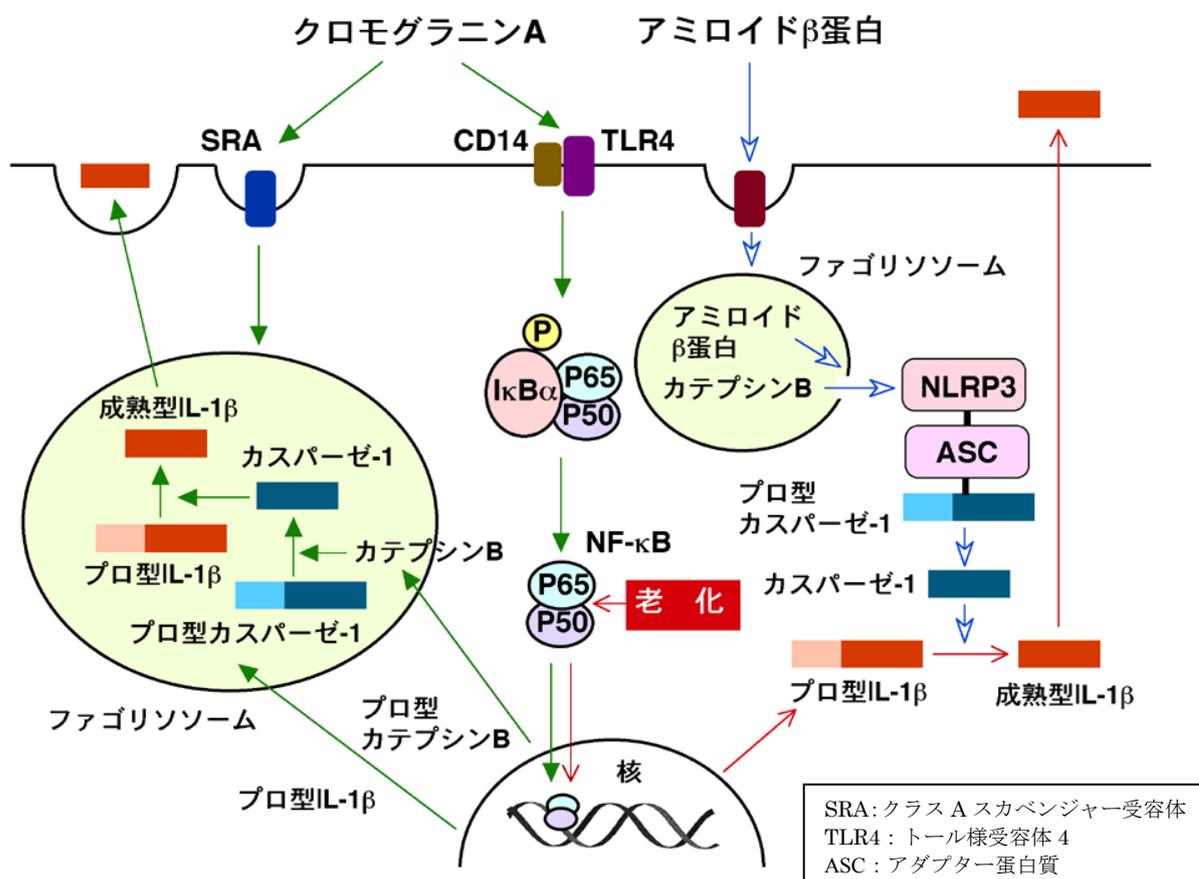
### 背景

中西教授らの研究グループは、これまでカテプシン B 欠損あるいはカテプシン B 特異的阻害剤 CA074Me が培養ミクログリアにおいてクロモグラニン A 刺激で誘導されるプロ型 IL-1 $\beta$ の成熟型への変換ならびに細胞外への分泌を抑制することを見出しました (Terada et al., *Glia*, 2010)。また、カテプシン B はミクログリアにおいてプロ型 IL-1 $\beta$ の成熟型への変換酵素であるカスパーゼ-1(※7)の活性化を促すことを明らかにしました。さらに、後根神経節ニューロンで産生されるクロモグラニン A が脊髄ミクログリアにおいてカテプシン B を介して IL-1 $\beta$ の産生を誘導し、炎症性疼痛の発症に関与していることを明らかにしました (Sun et al., *J Neurosci*, 2012)。クロモグラニン A は老人斑に蓄積が認められることから、クロモグラニン A ならびにカテプシン B のアルツハイマー病における神経炎症への関与について検討しました。

### 内容

ミクログリアから分泌される神経炎症起因为物質である成熟型 IL-1 $\beta$ の産生には二つの分子の活性化が必要なことが知られています。一つはプロ型 IL-1 $\beta$ の産生を誘導する転写因子 nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)(※8)の活性化で、もう一つはプロ型 IL-1 $\beta$ の成熟型への変換に必要なカスパーゼ-1という細胞内プロテアーゼの活性化です。クロモグラニン A はミクログリアにおいてトール様受容体 4(※9)を介して NF- $\kappa$ B を活性化し、プロ型 IL-1 $\beta$ ならびにプロ型カテプシン B の産生を誘導することが明らかとなりました。さらに、クロモグラニン A はクラス A スカベンジャー受容体(※10)を介して細胞内に取り込まれてファゴリソーム(※11)を形成し、このファゴリソーム内でカテプシン B がプロ型カスパーゼ-1を活性化することが分かりました。このためクロモグラニン A は単独で成熟型 IL-1 $\beta$ の産生分泌を強力に誘導しました (図1)。一方、A $\beta$ はミクログリアにおいて貪食受容体を介して細胞内に取り込まれてファゴリソームを形成し、A $\beta$ により障害されたファゴリソーム膜よりカテプシン B の細胞質への漏出を引き起こすことが確認されました。漏出したカテプシン B は NLRP3(※12)を活性化し、アダプター蛋白 ACS(※13)を介してプロ型カスパーゼ-1を集積することでインフラマソーム(※14)を形成し、集積したプロ型カスパーゼ-1は自己触媒的に活性化することが知られています。しかし A $\beta$ の NF- $\kappa$ B 活性化作用は弱く、若齢マウス脳のミクログリアでは成熟型 IL-1 $\beta$ の産生分泌を誘導できませんでしたが、老

齢マウス脳のマクログリアでは産生分泌が認められました。これは老齡マウスのマクログリアでは老化に伴う細胞内酸化ストレスの増加により NF-κB が活性化し、プロ型 IL-1β が既に産生されているためと考えられます (図 1)。また、クロモグラニン A ならびに Aβ の刺激によりカテプシン B を欠損した老齡マウス脳のマクログリアから分泌される IL-1β 量は野生型の老齡マウス脳のマクログリアからの分泌量より有意に低いことが分かりました。さらに、アルツハイマー病患者の脳において、クロモグラニン A の蓄積した老人斑の周囲にはカテプシン B ならびに成熟型 IL-1β を発現したマクログリアが集積しており、Aβ の蓄積した老人斑よりも多数のマクログリアの集積が認められました。



<図 1>マクログリアにおけるクロモグラニン A ならびにアミロイドβ蛋白による異なった IL-1β 産生経路についての模式図

### ■効果・今後の展開

本研究は、老人斑に蓄積するクロモグラニン A が Aβ とは異なったメカニズムでマクログリアにおける成熟型 IL-1β を強力に産生誘導することを初めて明らかにしました。カテプシン B はクロモグラニン A ならびに Aβ による IL-1β 産生に関与していることから、カテプシン B 特异的阻害剤が新しいアルツハイマー病治療薬となる可能性が考えられます。今後、カテプシン B 特异的阻害剤のアルツハイマー病モデルマウスにおける神経炎症ならびに記憶・学習に対する効果を解析し、アルツハイマー病治療薬としての可能性の検討を行う予定です。

### <用語解説>

- ※1【クロモグラニン A】神経内分泌顆粒の構成分子
- ※2【アミロイドβ蛋白】 40-42(3)アミノ酸からなるペプチド
- ※3【ミクログリア】中枢神経中のグリア細胞の一種。脳脊髄に存在し、脳内免疫機能を担っている
- ※4【IL-1β】炎症反応に深く関与するサイトカイン
- ※5【カテプシン B】リソソーム性システインプロテアーゼの一種
- ※6【老人斑】アミロイドβ蛋白が凝集して不溶性の線維形成がばされて脳に沈着したもの
- ※7【カスパーゼ-1】プロ型 IL-1βの成熟型への変換酵素
- ※8【NF-κB】転写因子として働く蛋白質複合体
- ※9【トール様受容体 4】自然免疫に関与する受容体ファミリー分子
- ※10【クラス A スカベンジャー受容体】マクロファージ/ミクログリアに発現する貪食受容体の一種
- ※11【ファゴリソソーム】食胞（ファゴソーム）がリソソームと融合することにより形成された小体
- ※12【NLRP3】自然免疫で機能する細胞質内受容体
- ※13【アダプター蛋白 ASC】NLRP3 とプロ型カスパーゼ-1 をつなぐアダプター蛋白
- ※14【インフラマソーム】プロ型カスパーゼ-1 の活性化に関与する蛋白質複合体

### <本研究について>

本研究は、独立行政法人科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業チーム型研究（CREST）：「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出」研究領域（研究総括：宮坂昌之 大阪大学 未来戦略機構 特任教授）における研究課題「ミクログリアを主軸とする慢性難治性疼痛発症メカニズムの解明」（研究代表者：井上和秀九州大学大学院薬学研究院長、研究期間：2010 年度～2015 年度）の支援を受けて行われたものです。

#### 【お問い合わせ】

九州大学大学院歯学研究院 教授  
中西 博（なかにし ひろし）  
電話：092-642-6413  
FAX：092-642-6215  
Mail：[nakan@dent.kyushu-u.ac.jp](mailto:nakan@dent.kyushu-u.ac.jp)