

平成 28 年 10 月 27 日

## 認知症関連分子 TREM2/DAP12 はミクログリアの増殖と活性化を促進し 神経障害性疼痛を悪化させる

名古屋大学大学院医学系研究科(研究科長・高橋雅英)機能組織学分野の木山博資(きやまひろし)教授、小西博之(こにしひろゆき)助教、小林正明(こばやしまさあき)元研究員(筆頭著者)の研究グループは、東北大学加齢医学研究所の高井俊行(たかいとしゆき)教授との共同研究で、認知症関連分子として知られる TREM2/DAP12 が知覚神経損傷後のミクログリア<sup>※注1</sup>の活性化を促進し、神経障害性疼痛(アロディニア)を悪化させることを明らかにしました。

交通事故などによる知覚神経損傷後に、本来は痛みをもたらさない微小刺激が強い痛みへと変わる神経障害性疼痛がしばしば起こります。この神経障害性疼痛の発症や慢性化には、知覚神経損傷後に脊髄後角で活性化するミクログリアが大きく関わることが知られています<sup>※注2</sup>。

研究グループは、中枢神経系でミクログリアに発現する細胞膜上受容体「TREM2 と DAP12 の複合体<sup>※注3</sup>」に着目しました。両分子は共に認知症関連遺伝子であり、ミクログリアの活性制御を介して認知症の発症や進行に関わりと予想されていました。研究グループは、TREM2 を活性化させる抗体や DAP12 ノックアウトマウスを用い、TREM2/DAP12 を介するシグナルは、脊髄後角においてミクログリア数を増加させると同時に炎症性分子の発現を誘導し、疼痛を悪化させていることを明らかにしました。

今回の研究成果から、TREM2 や DAP12 に対する機能阻害が神経障害性疼痛の新たな治療となる可能性が示唆されました。また、今回の研究で、TREM2/DAP12 複合体のミクログリア数や炎症性反応への関与を明らかにしたことは、認知症の発症や進行におけるミクログリアの機能解明に重要な手がかりになると考えられます。

本研究成果は国際科学誌「The Journal of Neuroscience」(米国東部時間 10 月 26 日付の電子版)に掲載されました。

# 認知症関連分子 TREM2/DAP12 はミクログリアの増殖と活性化を促進し神経障害性疼痛を悪化させる

## ポイント

- 認知症関連分子 TREM2/DAP12 を介するシグナルが、神経損傷後にミクログリアの活性化を誘導し、神経障害性疼痛を増悪させることを明らかにした。
- TREM2/DAP12 が神経障害性疼痛の新たな治療標的となることを示唆した。

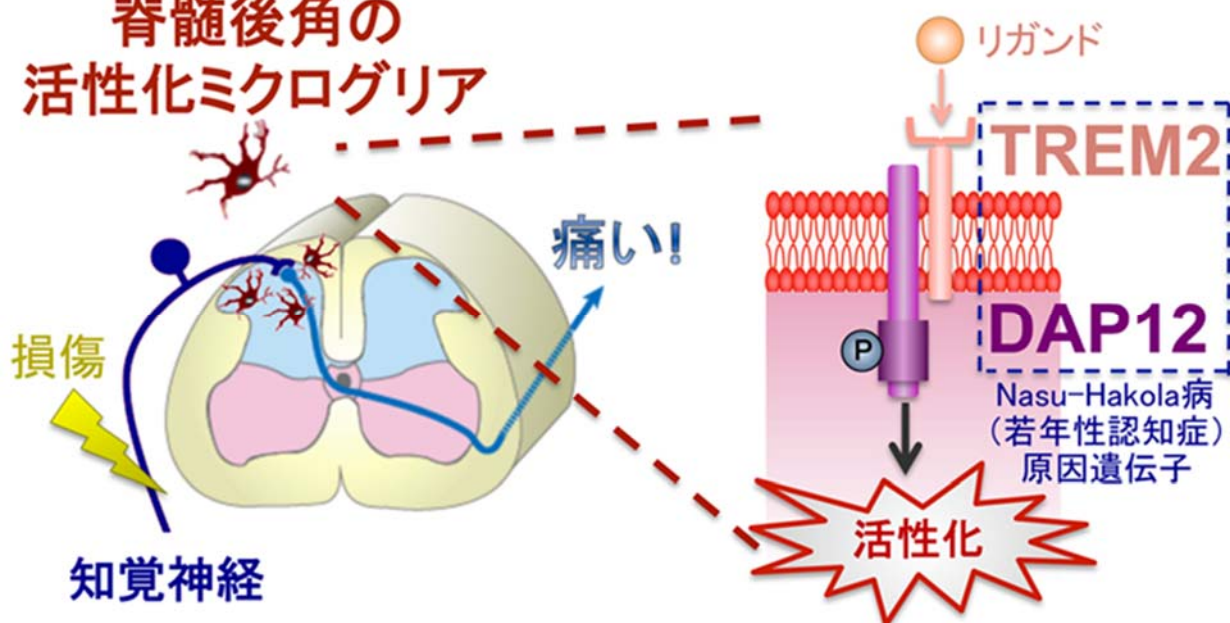
## 1. 背景

交通事故などにより知覚神経を損傷した際に、本来は痛みをもたらさない微小刺激が痛みへと変わる神経障害性疼痛（アロディニア）がしばしば起こります。神経障害性疼痛は日常生活に大きな支障をきたす上、モルヒネなど既存の鎮痛剤の効果も乏しいため、新たな治療法の開発が望まれています。近年、この神経障害性疼痛の発症や持続には、知覚神経伝導路である脊髄後角におけるミクログリアの活性化が重要であることが分かってきました。ミクログリアの活性化誘導には、神経損傷を感知しミクログリア内にシグナルを伝達する細胞膜上受容体が重要な役割を果たすと考えられます。しかし、活性化への関与が特定されている受容体は限られていました。今回、研究グループは、中枢神経系でミクログリアに発現する「TREM2 と DAP12 の複合体」を候補受容体と考えました。両分子は、多発性骨折と白質脳症による若年性認知症を主徴とする Nasu-Hakola 病の原因遺伝子として知られています。また、TREM2 の変異は高齢発症型アルツハイマー病のリスクファクターであることが最近報告されています。ミクログリアの活性は認知症の発症や進行に関わると考えられているため<sup>※注4</sup>、TREM2/DAP12 を介するシグナルはミクログリアの活性制御に重要であると予想し、そのシグナルが知覚神経損傷後のミクログリア活性化と痛みに与える影響について実験を行いました。

## 2. 研究成果

実験には L4 脊髄神経を切断するアロディニアモデルマウスを用いました。野生型マウスと DAP12 ノックアウトマウスで下肢に現れる痛みを比較したところ、DAP12 ノックアウトマウスで痛みは顕著に軽減されていたことから、DAP12 を介するシグナルは痛みを増悪していることが分かりました。そこで、DAP12 欠失によるミクログリアの変化を調べました。DAP12 ノックアウトマウスの脊髄後角では、ミクログリア数が有意に減少すると共に、炎症性サイトカインの発現低下が見られたことから、DAP12 を介するシグナルはミクログリアの活性化を促進していると考えられました。次に、DAP12 と共役しリガンド認識鎖として働く TREM2 の関与を検討しました。非神経損傷マウスの脊髄髄腔に TREM2 作用のある抗体（TREM2 活性化抗体）を投与した結果、野生型マウスでは脊髄後角で炎症性サイトカインが発現誘導され、下肢に顕著なアロディニアが現れました。しかし、DAP12 ノックアウトマウスではそれらの現象は見られませんでした。以上の結果から、TREM2/DAP12 を介するシグナルは脊髄後角でのミクログリア活性化を促進することにより、アロディニアを増悪させることが示唆されました。

## 脊髄後角の 活性化ミクログリア



### 3. 今後の展開

神経系における TREM2 の内因性の作動分子（リガンド）を同定することが次の課題と考えられます。リガンド候補として、細胞膜を構成するリン脂質や ApoE などの脂質結合タンパクが想定されていますが、それらが機能的なリガンドであることの検証が今後必要です。

TREM2 や DAP12 の機能阻害剤はアロディニアの新たな治療薬となる可能性が期待されます。現在のところ阻害剤は報告されていませんが、今後阻害剤が開発され、それがアロディニアを含む神経障害性疼痛の治療に応用されることが期待されます。

### 4. 用語説明

#### ※注 1: ミクログリア

中枢神経系（脳と脊髄）に存在するグリア細胞の一種である。神経損傷にตอบสนองして活性化し、増殖や形態変化を起こす。活性化したミクログリアは、炎症性サイトカインの分泌などを介して周囲の細胞に影響を与えられている。

#### ※注 2: 神経障害性疼痛へのミクログリアの関与

知覚神経の損傷後に、その損傷神経が投射する脊髄後角でミクログリアが活性化し増殖する。ミクログリアを沈静化することにより神経障害性疼痛は治まることから、ミクログリアの活性化は痛みを引き起こす主要原因と考えられている。

#### ※注 3: TREM2 と DAP12 の複合体

両分子ともに膜タンパクであり、細胞膜上で互いに結合して存在する。Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) はリガンド認識鎖として、DNAX-activating protein of 12 kDa (DAP12) はシグナル伝達鎖として働くと考えられて

いる。

#### ※注 4: 認知症とミクログリア活性の関連性

アルツハイマー型認知症で見られる老人斑の構成成分アミロイド $\beta$ をミクログリアは貪食することから、ミクログリアにはアルツハイマー型認知症の発症を抑制する働きがあると予想されている。その一方で、症状の進行に伴い過剰に活性化したミクログリアは、神経細胞にダメージを与えることも報告されており、アルツハイマー型認知症におけるミクログリアの役割は諸刃の剣のように考えられている。

## 5. 発表雑誌

Masaaki Kobayashi, Hiroyuki Konishi, Akira Sayo, Toshiyuki Takai, Hiroshi Kiyama  
“TREM2/DAP12 signal elicits pro-inflammatory response in microglia and exacerbates neuropathic pain”

*The Journal of Neuroscience* (2016年10月26日 オンライン発行)

DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1238-16.2016.

## 6. 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の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)の研究課題「脳内免疫担当細胞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)、日本学術振興会・新学術領域研究「脳内環境」(領域代表者:高橋良輔)の研究課題「脳内環境の破綻を制御する新たなグリア・神経間応答機構の探索とその機能解析」などの支援を受けて行なわれました。

### English ver.

[http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps\\_data/material/nu\\_medical/en/res/ResearchTopics/2016/trem2\\_20161027en.pdf](http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/material/nu_medical/en/res/ResearchTopics/2016/trem2_20161027en.pdf)