慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	ALSモデルマウスの病態進行における脳に常在する境界性マクロファージの役割解明
Sub Title	Roles of brain-resident and border-associated macrophages in the pathological progression of ALS mouse models
Author	三澤, 日出巳(Misawa, Hidemi)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2023
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2022.)
JaLC DOI	
Abstract	筋萎縮性側索硬化症（ALS）を含む神経変性疾患の特徴として、神経細胞内外での毒性タンパク質の異常な凝集・蓄積が知られている。血管周囲マクロファージ（Perivascular macrophages: PVM）は、脳実質のグリア性境界膜と血管基底膜で囲まれた血管周囲腔 (Virchow-Robin space) に存在する免疫系細胞である。PVMは、アルツハイマー病においては原因タンパク質アミロイドβの排泄に働き、多発性硬化症では神経炎症の促進に関与することが知られているが、ALSとPVMの関連は未だ明らかとなっていない。我々の先行研究により、ALSモデルマウスにおいてPVMが異常タンパク質の取り込みに関わる可能性が示唆されたことから、本研究では、ALSモデルマウスを用いて病態進行におけるPVMの役割を解明することを目的とした。 ALS病態進行に伴うPVMの量的変化を評価するため、各病期のALSモデルマウスの脊髄切片においてマクロファージマーカーCD206及び血管マーカーCD31を用いて蛍光二重免疫染色を行い陽性細胞数を計測した。その結果、病態進行に伴うPVMの有意な増加が認められた。次に、PVMの質的変化を評価するため、しばしばマクロファージの活性化マーカーとして用いられるMHC class II（MHC II）分子に着目し、CD206と同様のマクロファージマーカーCD163とCD31との蛍光三重染色を行った。その結果、ALS病態後期においてPVMのうちMHC II 陽性細胞の割合が増加する傾向が見られた。 ALSモデルマウスにおいてPVMの量的・質的変化が見られたことから、PVMへの実験的介入による病態進行への影響を検討することを目指した。クロドロン酸リポソームはPVMを選択的に枯渇できる薬剤として知られるため、脳脊髄液への投与により長期的にPVMを枯渇させる条件を検討中である。 A characteristic feature of neurodegenerative diseases, including amyotrophic lateral sclerosis (ALS), is the abnormal aggregation and accumulation of toxic proteins in the brain and spinal cord. Perivascular macrophages (PVM) reside in the perivascular space (Virchow-Robin space) surrounded by the glial border membrane and vascular basement membrane of the brain parenchyma. PVM is known to be involved in the excretion of amyloid-β, a causative protein in Alzheimer's disease, and in the promotion of neuroinflammation in multiple sclerosis. Since our previous study suggested that PVM may be involved in the uptake of abnormal proteins in ALS model mice, the purpose of this study was to elucidate the role of PVM in pathological progression using ALS model mice. To analyze the quantitative changes in PVM during ALS disease progression, we performed fluorescent double immunostaining using the macrophage marker CD206 and the vascular marker CD31 in spinal cord sections from ALS model mice at various stages of disease. The number of double-positive cells showed a significant increase in PVM during the disease progression. Next, to evaluate qualitative changes in PVM, we focused on MHC class II (MHC II) molecules. We performed fluorescent triple staining with CD163, CD31 and CD206. The results showed that the percentage of MHC II positive cells among PVM increased during ALS progression. Since quantitative and qualitative changes of PVM were observed in ALS mouse models, we aimed to investigate the effects of experimental intervention on PVM on disease progression. Since clodronate liposomes are known to be an agent that can selectively deplete macrophages, experimental conditions for long-term PVM depletion are under investigation.
Notes	申請種類 : 福澤基金研究補助
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-20220003-0010

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2022年度　福澤基金研究補助研究成果実績報告書

2023年3月27日

研究代表者	所属	薬学部	職名	教授	補助額	1,500　千円
	氏名	三澤 日出巳	氏名（英語）	Hidemi Misawa		

研究課題（日本語）

ALSモデルマウスの病態進行における脳に常在する境界性マクロファージの役割解明

研究課題（英訳）

Roles of brain-resident and border-associated macrophages in the pathological progression of ALS mouse models

研究組織

氏　名 Name	所属・学科・職名 Affiliation, department, and position
三澤日出巳（Hidemi Misawa）	薬学部・教授

１．研究成果実績の概要

筋萎縮性側索硬化症（ALS）を含む神経変性疾患の特徴として、神経細胞内外での毒性タンパク質の異常な凝集・蓄積が知られている。血管周囲マクロファージ（Perivascular macrophages: PVM）は、脳実質のグリア性境界膜と血管基底膜で囲まれた血管周囲腔（Virchow-Robin space）に存在する免疫系細胞である。PVMは、アルツハイマー病においては原因タンパク質アミロイドβの排泄に働き、多発性硬化症では神経炎症の促進に関与することが知られているが、ALSとPVMの関連は未だ明らかとなっていない。我々の先行研究により、ALSモデルマウスにおいてPVMが異常タンパク質の取り込みに関わる可能性が示唆されたことから、本研究では、ALSモデルマウスを用いて病態進行におけるPVMの役割を解明することを目的とした。

ALS病態進行に伴うPVMの量的変化を評価するため、各病期のALSモデルマウスの脊髄切片においてマクロファージマーカーCD206及び血管マーカーCD31を用いて蛍光二重免疫染色を行い陽性細胞数を計測した。その結果、病態進行に伴うPVMの有意な増加が認められた。次に、PVMの質的変化を評価するため、しばしばマクロファージの活性化マーカーとして用いられるMHC class Ⅱ（MHC Ⅱ）分子に着目し、CD206と同様のマクロファージマーカーCD163とCD31との蛍光三重染色を行った。その結果、ALS病態後期においてPVMのうちMHC Ⅱ陽性細胞の割合が増加する傾向が見られた。

ALSモデルマウスにおいてPVMの量的・質的変化が見られたことから、PVMへの実験的介入による病態進行への影響を検討することを目指した。クロドロン酸リポソームはPVMを選択的に枯渇できる薬剤として知られるため、脳脊髄液への投与により長期的にPVMを枯渇させる条件を検討中である。

２．研究成果実績の概要（英訳）

A characteristic feature of neurodegenerative diseases, including amyotrophic lateral sclerosis (ALS), is the abnormal aggregation and accumulation of toxic proteins in the brain and spinal cord. Perivascular macrophages (PVM) reside in the perivascular space (Virchow-Robin space) surrounded by the glial border membrane and vascular basement membrane of the brain parenchyma. PVM is known to be involved in the excretion of amyloid-β, a causative protein in Alzheimer's disease, and in the promotion of neuroinflammation in multiple sclerosis. Since our previous study suggested that PVM may be involved in the uptake of abnormal proteins in ALS model mice, the purpose of this study was to elucidate the role of PVM in pathological progression using ALS model mice.

To analyze the quantitative changes in PVM during ALS disease progression, we performed fluorescent double immunostaining using the macrophage marker CD206 and the vascular marker CD31 in spinal cord sections from ALS model mice at various stages of disease. The number of double-positive cells showed a significant increase in PVM during the disease progression. Next, to evaluate qualitative changes in PVM, we focused on MHC class II (MHC II) molecules. We performed fluorescent triple staining with CD163, CD31 and CD206. The results showed that the percentage of MHC Ⅱ positive cells among PVM increased during ALS progression.

Since quantitative and qualitative changes of PVM were observed in ALS mouse models, we aimed to investigate the effects of experimental intervention on PVM on disease progression. Since clodronate liposomes are known to be an agent that can selectively deplete macrophages, experimental conditions for long-term PVM depletion are under investigation.

３．本研究課題に関する発表

発表者氏名 （著者・講演者）	発表課題名 （著書名・演題）	発表学術誌名 （著書発行所・講演学会）	学術誌発行年月 （著書発行年月・講演年月）