

Title	筋萎縮性側索硬化症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-border macrophages in the progression of ALS
Author	三澤, 日出巳(Misawa, Hidemi)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2024
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	血管周囲マクロファージ (PVM) は脳脊髄液 (CSF) で満たされた血管周囲腔に存在する自然免疫系細胞である。本研究ではALSとPVMの関連を明らかにするため、SOD1G93A変異導入ALSモデルマウスを用い、病態進行に伴うPVMの量的・質的变化およびPVMへの実験的介入によるALS病態進行への影響を検討した。 SOD1G93Aマウスでは、PVMは病態進行に伴い増加することが観察された。また増加したPVMを抗炎症型 (Lyve1+ PVM) および炎症型 (MHCII+ PVM) に分類して比較したところ、炎症型の細胞集団へのシフトが観察された。CSFにクロドロン酸封入リポソーム (CLO) を注入すると、PVMを選択的に枯渇できることが知られている。マウスの大槽内にCLOを投与したところ、投与3日後および7日後にはPVMの枯渇を確認できたが、投与14日後にはPVMの復活が確認された。そこで、初回投与から1週間後にCLOを再度投与したところPVMの枯渇が持続することが確認された。PVMのALS病態進行への関与の有無を明らかにするため、CLOをSOD1G93Aマウスの大槽内に繰り返し投与してPVMを持続的に枯渇し、ALS病態進行を評価した。PBSまたはCLOを80日齢 (発症前) から週に1回、計6回投与し、6回目の投与3日後の腰髄の病理組織学的解析、または投与開始から死亡まで、病態の程度を表す神経学的スコアと生存期間の評価を行った。その結果、PVM細胞数はPBS群に比べてCLO群で有意に減少し、6回のCLO繰り返し投与下においてPVMの持続的な枯渇を確認できた。病態の程度を表す神経学的スコアは、病態後期においてPBS群と比較してCLO群で有意に低かった。生存期間はPBS群に比べ、CLO群で7.6日有意に延長した。また残存運動ニューロン数もCLO群で有意に多かった。これらの結果から、持続的なPVMの枯渇が運動ニューロンの脱落を防ぎ、ALS病態の進行を遅らせることが示唆された。 Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal motor neuron disease in which non-cell-autonomous processes have been proposed as its cause. Non-neuronal cells that constitute the environment around motor neurons are known to mediate the pathogenesis of ALS. Perivascular macrophages (PVM) are immune cells that reside between the blood vessels of the central nervous system and the brain parenchyma; PVM are components of the neurovascular unit and regulate the integrity of the blood-spinal cord barrier (BSCB). However, it is not known whether regulation of BSCB function by PVM is involved in the pathogenesis of ALS. Here, we used SOD1G93A mice to investigate whether PVM is involved in the pathogenesis of ALS. Immunostaining revealed that the number of PVM was increased during the disease progression of ALS in the spinal cord. We also found that both anti-inflammatory Lyve1+ PVM and pro-inflammatory MHCII+ PVM subtypes were increased in SOD1G93A mice, and that subtype heterogeneity was shifted toward MHCII+ PVM compared to WT mice. Then we depleted PVM selectively and continuously in SOD1G93A mice by repeated injection of clodronate liposomes into the cerebrospinal fluid and assessed motor neuron number, neurological score, and survival. Results showed that PVM depletion prevented the loss of motoneurons, slowed disease progression, and prolonged survival. Further histological analysis showed that PVM depletion prevents BSCB collapse by ameliorating the reduction of extracellular matrix proteins necessary for the maintenance of barrier function. These results indicate that PVM are involved in the pathogenesis of ALS, as PVM degrades the extracellular matrix and reduces BSCB function, which may affect motor neuron loss and disease progression. Targeting PVM interventions may represent a novel ALS therapeutic strategy.
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=KO12003001-20230001-0010

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.

2023年度 福澤基金研究補助研究成果実績報告書

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）						
筋萎縮性側索硬化症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-border macrophages in the progression of ALS						
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						
血管周囲マクロファージ（PVM）は脳脊髄液（CSF）で満たされた血管周囲腔に存在する自然免疫系細胞である。本研究ではALSとPVMの関連を明らかにするため、SOD1G93A変異導入ALSモデルマウスを用い、病態進行に伴うPVMの量的・質的变化およびPVMへの実験的介入によるALS病態進行への影響を検討した。 SOD1G93Aマウスでは、PVMは病態進行に伴い増加することが観察された。また増加したPVMを抗炎症型（Lyve1+ PVM）および炎症型（MHC II+ PVM）に分類して比較したところ、炎症型の細胞集団へのシフトが観察された。CSFにクロドロン酸封入リポソーム（CLO）を注入すると、PVMを選択的に枯渇できることが知られている。マウスの大槽内にCLOを投与したところ、投与3日後および7日後にはPVMの枯渇を確認できたが、投与14日後にはPVMの復活が確認された。そこで、初回投与から1週間後にCLOを再度投与したところPVMの枯渇が持続することが確認された。 PVMのALS病態進行への関与の有無を明らかにするため、CLOをSOD1G93Aマウスの大槽内に繰り返し投与してPVMを持続的に枯渇し、ALS病態進行を評価した。PBSまたはCLOを80日齢（発症前）から週に1回、計6回投与し、6回目の投与3日後の腰髄の病理組織学的解析、または投与開始から死亡まで、病態の程度を表す神経学的スコアと生存期間の評価を行った。その結果、PVM細胞数はPBS群に比べてCLO群で有意に減少し、6回のCLO繰り返し投与下においてPVMの持続的な枯渇を確認できた。病態の程度を表す神経学的スコアは、病態後期においてPBS群と比較してCLO群で有意に低かった。生存期間はPBS群に比べ、CLO群で7.6日有意に延長した。また残存運動ニューロン数もCLO群で有意に多かった。これらの結果から、持続的なPVMの枯渇が運動ニューロンの脱落を防ぎ、ALS病態の進行を遅らせることが示唆された。						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal motor neuron disease in which non-cell-autonomous processes have been proposed as its cause. Non-neuronal cells that constitute the environment around motor neurons are known to mediate the pathogenesis of ALS. Perivascular macrophages (PVM) are immune cells that reside between the blood vessels of the central nervous system and the brain parenchyma; PVM are components of the neurovascular unit and regulate the integrity of the blood-spinal cord barrier (BSCB). However, it is not known whether regulation of BSCB function by PVM is involved in the pathogenesis of ALS. Here, we used SOD1G93A mice to investigate whether PVM is involved in the pathogenesis of ALS. Immunostaining revealed that the number of PVM was increased during the disease progression of ALS in the spinal cord. We also found that both anti-inflammatory Lyve1+ PVM and pro-inflammatory MHCII+ PVM subtypes were increased in SOD1G93A mice, and that subtype heterogeneity was shifted toward MHCII+ PVM compared to WT mice. Then we depleted PVM selectively and continuously in SOD1G93A mice by repeated injection of clodronate liposomes into the cerebrospinal fluid and assessed motor neuron number, neurological score, and survival. Results showed that PVM depletion prevented the loss of motoneurons, slowed disease progression, and prolonged survival. Further histological analysis showed that PVM depletion prevents BSCB collapse by ameliorating the reduction of extracellular matrix proteins necessary for the maintenance of barrier function. These results indicate that PVM are involved in the pathogenesis of ALS, as PVM degrades the extracellular matrix and reduces BSCB function, which may affect motor neuron loss and disease progression. Targeting PVM interventions may represent a novel ALS therapeutic strategy.						
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）
Adachi, K., Miyata, K., Chida, Y., Hirose, M., Morisaki, Y., Yamanaka, K. and Misawa, H.		Depletion of perivascular macrophages delays ALS disease progression by ameliorating blood-spinal cord barrier impairment in SOD1G93A mice.		Front. Cell. Neurosci.		17, 1291673 (2023)