

News Release



2026年3月27日
京都大学 iPS 細胞研究所(CiRA)
理化学研究所

ヒトミクログリアにおける アルツハイマー病重要分子 APOE の新たな機能を解明 —酸化ストレスを介したミクログリア増殖制御の仕組みを発見—

ポイント

- ヒト iPS 細胞を用い、アルツハイマー病^{注1)}をはじめとする筋萎縮性側索硬化症やパーキンソン病などの神経変性疾患^{注2)}の主要なリスク因子である APOE^{注3)} 遺伝子を欠損させたミクログリア^{注4)}を作製した。
- APOE 欠損が NUPR1-p21^{注5)} 経路の活性化と TGF-beta シグナル^{注6)} の変化を引き起こし、これらがミクログリアの増殖を著しく抑制することを突き止めた。
- 本研究により、ApoE が脂質代謝だけでなく、特定のシグナル経路を介してミクログリアの自己複製を制御する司令塔であることが明らかになり、神経変性疾患の新たな病態解明に繋がることが期待される。

1. 要旨

Dayoung Kim(京都大学 CiRA 増殖分化機構研究部門大学院生)、近藤孝之(CiRA 同部門特定拠点講師、理化学研究所バイオリソースセンター(BRC)iPS 創薬基盤開発チーム客員研究員、理化学研究所革新知能統合研究センター(AIP)iPS 細胞連携医学的リスク回避チーム客員研究員)、井上治久(CiRA 同部門教授、理化学研究所バイオリソースセンター(BRC)iPS 創薬基盤開発チームチームディレクター、理化学研究所革新知能統合研究センター(AIP)iPS 細胞連携医学的リスク回避チーム客員主管研究員)らの研究グループは、ヒト iPS 細胞から作製したミクログリアにおいて、アルツハイマー病(AD)の最大の遺伝的リスク因子である APOE 遺伝子の欠損が、細胞の増殖能力を著しく抑制することを明らかにしました。

研究グループは、CRISPR-Cas9 技術^{注7)}を用いて APOE 遺伝子を欠損させたヒト iPS 細胞株を樹立し、ミクログリア様細胞へと分化させました。解析の結果、APOE 欠損ミクログリアでは脂質滴の蓄積や炎症反応(NLRP3 インフラマソーム^{注8)}の活性化)が亢進するだけでなく、細胞周期に関連する NUPR1-p21 経路および TGF-beta シグナルの変化を介して、増殖能が低下していることを発見しました。この増殖抑制には活性酸素種(Reactive Oxygen Species: ROS)の増加による酸化ストレスの関与が示唆されました。本研究成果は、脳内の免疫恒常性維持における ApoE の新たな役割を提示するものであり、AD をはじめとする神経変性疾患の治療法開発への貢献が期待されます。さらに、本研究で構築された解析プラットフォーム

ームは、データ駆動型の AI 解析につながる iPS 細胞由来マイクログリア表現型データ取得の基盤となります。

この研究成果は 2026 年 3 月 20 日に米国科学誌「Journal of Cellular and Molecular Medicine」で公開されました。

2. 研究の背景

アルツハイマー病(AD)は進行性の神経変性疾患であり、アポリポ蛋白 E(ApoE)をコードする *APOE* 遺伝子は、孤発性 AD の最も強力な遺伝的リスク因子として知られています。マイクログリアは脳内の常在性免疫細胞であり、脂質代謝や炎症調節、死細胞の除去などを通じて脳の恒常性を維持する重要な役割を担っています。近年の研究により、*APOE* 遺伝子型がマイクログリアの状態を変化させることが示唆されてきましたが、ApoE がヒトマイクログリアの生理機能にどのように影響を与えるかは十分に解明されていませんでした。そこで研究グループは、ヒト iPS 細胞技術を用いて *APOE* 欠損がマイクログリアの機能に与える直接的な影響の解明を試みました。

3. 研究結果

APOE 欠損による脂質蓄積と炎症反応の評価

研究グループはまず、CRISPR-Cas9 技術を用いて、AD 患者由来の iPS 細胞から同じ遺伝的背景を持ちながら *APOE* 遺伝子を欠損させた iPS 細胞株を樹立しました。この iPS 細胞をマイクログリアへと分化させ解析した結果、*APOE* 欠損マイクログリアでは細胞内に脂質が蓄積していることがわかりました(図1)。

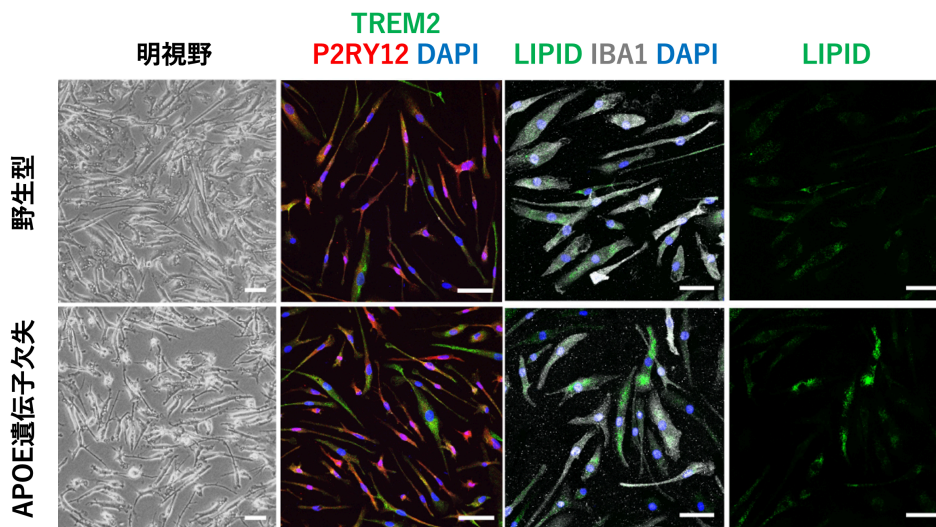


図1 : *APOE* 欠損マイクログリアにおける脂質滴の蓄積

ヒト iPS 細胞由来マイクログリア様細胞の明視野および共焦点顕微鏡画像。上段は野生型、下段は *APOE* 欠損マイクログリアを示す。TREM2 および P2RY12 はマイクログリアマーカーとして免疫染色し、脂質滴は BODIPY^{注9)} 染色により可視化した。*APOE* 欠損マイクログリアでは、野生型と比較して細胞内の脂質滴(緑色)が顕著に増加していることが確認された。

さらに、免疫応答を解析したところ、炎症応答を惹起するリポ多糖と ATP による刺激を加えた際に、正常なマイクログリアと比較して炎症性サイトカイン^{注10)}である IL-1 β の分泌が増加しており、NLRP3 インフラマソームが活性化していました。

APOE 欠損マイクログリアにおける増殖能低下

研究グループは次に、APOE 欠損マイクログリアにおける遺伝子発現変動を明らかにするため、網羅的な遺伝子発現解析を行いました。その結果、細胞周期に関連する遺伝子群の発現が低下していることが明らかになりました。これらの結果を受けて、APOE 欠損がマイクログリアの増殖能に与える影響を解析したところ、APOE 欠損マイクログリアでは正常マイクログリアと比較して細胞増殖が有意に低下していました(図2)。

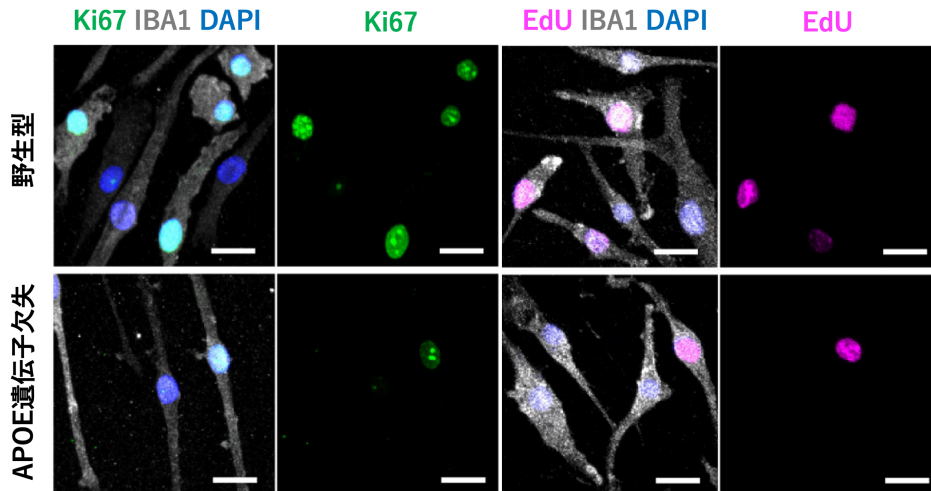


図2: APOE 欠損マイクログリアにおける増殖能の低下

ヒト iPS 細胞由来マイクログリア様細胞における増殖マーカーの免疫染色。Ki67(緑)およびEdU(マゼンタ)により増殖細胞を検出し、マイクログリアはIBA1(白)で標識した。APOE 欠損マイクログリアでは Ki67 陽性細胞および EdU 陽性細胞が減少しており、増殖能の低下が確認された。

さらに解析を行ったところ、細胞周期制御に関与する NUPR1-p21 経路および TGF- β シグナル経路の変化が認められました。これらの結果から、ApoE はマイクログリアの細胞周期制御にも関与していることが示唆されました。

APOE 欠損マイクログリアにおける酸化ストレスの増加

さらに、APOE 欠損マイクログリアにおける増殖能低下の背景にある機構を明らかにするため、トランスクリプトーム解析の結果を詳しく検討しました。その結果、APOE 欠損マイクログリアでは、酸化ストレスに関わる経路の変化が認められました。そこで細胞内 ROS を測定したところ、APOE 欠損マイクログリアでは正常マイクログリアと比較して ROS が増加していました(図3)。

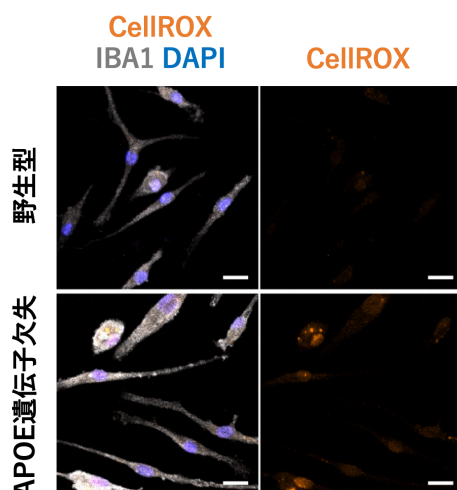


図3: APOE 欠損マイクログリアにおける細胞内 ROS の増加
ヒト iPS 細胞由来マイクログリア様細胞における酸化ストレスの評価。活性酸素種 (Reactive Oxygen Species: ROS) は CellROX (オレンジ) により検出し、マイクログリア細胞は IBA1 (白) で標識した。APOE 欠損マイクログリアでは、野生型と比較して CellROX シグナルが増加しており、細胞内 ROS の増加が確認された。

酸化ストレスは、細胞周期の停止や細胞機能の変化に関与しています。これらの結果から、APOE 欠損マイクログリアでは酸化ストレスが亢進しており、それが NUPR1-p21 経路を介した細胞周期制御の変化、ひいては増殖能の低下に関与している可能性が示唆されました。

4. まとめと展望

本研究では、ApoE が脂質輸送体としての役割を超えて、マイクログリアの増殖能力を維持していることを見出しました。マイクログリアの増殖とクラスター形成は、脳内のアミロイド斑に対する重要な防御反応の一つと考えられています。今回の発見は、ApoE の機能不全がいかんにしてマイクログリアの防御機能を損なわせるかの理解を提供するものであり、今後マイクログリアの増殖能力を正常化させることで AD の進行を抑制する、新しい治療法の開発につながることを期待されます。

5. 論文名と著者

○ 論文名

“Apolipoprotein E Deficiency Impairs Human Microglial Proliferation Accompanied by Elevated Cellular Oxidative Stress”

DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.71074>

○ ジャーナル名

Journal of Cellular and Molecular Medicine

○ 著者

Dayoung Kim¹, Takayuki Kondo^{1,2,3}, Keiko Imamura^{1,2,3}, Kayoko Tsukita^{1,2}, Ayako Nagahashi^{1,3}, Tomoki Sakasai^{1,3}, Haruhisa Inoue^{1,2,3}

○ 著者の所属機関

1. 京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA)
2. 理化学研究所 バイオリソース研究センター(BRC) iPS 創薬基盤開発チーム
3. 理化学研究所 革新知能統合研究(AIP)センター iPS 細胞連携医学的リスク回避チーム

6. 本研究への支援

本研究は、以下の支援を受けて実施されました。

- 日本医療研究開発機構 (AMED)
 - 再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム
 - ◇ 次世代医療を目指した再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発拠点
 - ◇ 機能性オルガノイドを用いた運動ニューロン疾患遺伝子治療薬スクリーニング系の確立
 - ◇ SOD1 変異 ALS に対する遺伝子編集治療法の開発
 - ◇ アクシオロイドを用いたヒト脊髄発生・疾患の in vitro 3 次元モデル
 - 脳神経科学統合プログラム
 - ◇ ゲノム編集霊長類を用いた前頭葉機能とその障害の生成機構に関する研究開発
 - 認知症研究開発事業
 - ◇ 病的バリエーションを有する遺伝性認知症を対象としたコホート構築による病態解明、バイオマーカー開発、治験促進
 - 新興・再興感染症研究基盤創生事業
 - ◇ 国際的に脅威となる一類感染症の研究及び高度安全実験施設(BSL-4)を活用する人材の育成
- 厚生労働科学研究費 難治性疾患政策研究事業

7. 用語説明

注1)アルツハイマー病 (AD):

認知機能の低下を伴う進行性の神経変性疾患であり、脳内におけるアミロイドベータの蓄積やタウタンパク質の凝集を特徴とする。発症には加齢や環境要因、遺伝的要因が複雑に関与しており、脳内の免疫細胞であるミクログリアが病態の進行を左右する重要な役割を担っていることが近年の研究で示されている。

注2)神経変性疾患:

脳や脊髄の特定の神経細胞が徐々に失われ、認知や運動機能が低下する進行性の病気の総称。

注3) *Apolipoprotein E (APOE)*:

アポリポ蛋白 E (ApoE) の設計図となる遺伝子であり、ApoE タンパク質は脳内での脂質輸送において中心的な役割を果たす。APOE の遺伝型は、アルツハイマー病のリスクをさせる最大の遺伝的リスク因子として知られ、病態との関わりが注目されている。

注4) ミクログリア:

脳内に存在する常在性の免疫細胞で、脳内の監視や老廃物の除去、炎症調節を通じて脳の健康を保つ働きをしている。

注5) NUPR1-p21 経路:

酸化ストレス等を感じて活性化し、細胞増殖や細胞周期を停止させるスイッチのような役割を果たす経路。

注6) TGF-beta シグナル:

細胞の増殖や免疫機能の維持を制御する重要なシグナル伝達系。

注7) CRISPR-Cas9 技術:

ガイド RNA により特定の DNA 配列を認識し、Cas9 酵素がその部位を切断することで遺伝子の改変を可能にするゲノム編集技術。

注8) インフラマソーム:

細胞内のタンパク質複合体で、病原体や細胞の損傷を感じて炎症性応答を促すシステム。

注9) BODIPY:

中性脂質を蛍光で染色するために用いられる蛍光色素の一種で、細胞内の脂肪滴を可視化するためによく使用される。

注10) 炎症性サイトカイン:

免疫細胞などから分泌され、炎症反応を促進するシグナル分子であり、感染や組織障害に応答して産生され、免疫細胞の活性化や炎症反応の増幅に関与する。特に IL-1 β は、NLRP3 インフラマソームの活性化によって産生されることが知られている。

<CiRA について>

京都大学 iPS 細胞研究所(CiRA)

国際広報室

和田 濱

TEL: 090-6982-5882

Email: media@cira.kyoto-u.ac.jp

<理化学研究所について>

理化学研究所 広報部 報道担当

TEL: 050-3495-0247

Email: ex-press@ml.riken.jp